

Aus der

Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen

Abteilung Innere Medizin IV

(Schwerpunkt: Diabetologie, Endokrinologie und Nephrologie)

**Evaluation eines nicht-invasiven,
kontinuierlichen Hämodynamik-
Monitorings bei Hämodialysepatienten**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Narushima, Leonhard

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. F. Artunc

2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Riessen

Tag der Disputation: 02.03.2023

Widmung

I. Inhaltsverzeichnis

II. Abbildungsverzeichnis	1
III. Tabellenverzeichnis	4
IV. Abkürzungsverzeichnis	6
V. Formelzeichen und Einheiten	7
VI. Kurzfassung	11
1. Einleitung	12
1.1. Hämodynamisches Monitoring während der Dialyse	12
1.2. Dialyse	14
1.3. Volumenstatus und Bedeutung für Kreislauf und Dialyse	18
1.4. Gefäßzugänge	20
1.5. Hämodynamik während einer Hämodialyse	21
1.6. Herzzeitvolumen und Parameter zur Kreislaufüberwachung	23
1.7. ICON®- Nichtinvasives Kardiometer™	26
1.8. Transonic® Hemodialysis Flow-QC® Monitor HD03.....	38
1.9. Bioimpedanzspektroskopie zur Bestimmung der Überwässerung.....	42
1.10. Zielsetzung der Studie	45
2. Material und Methoden	47
2.1. Studienpopulation	47

2.2.	Studienablauf.....	48
2.3.	Messungen ICON Heartmonitor	49
2.4.	Messungen Transonic HD 03	50
2.4.1.	Herzzeitvolumen	51
2.4.2.	Rezirkulation	52
2.4.3.	Shuntfluss	52
2.5.	Messungen Body Composition Monitor	53
2.6.	Blutdruck und Herzfrequenz	55
2.7.	Laborchemische Untersuchungen	56
2.8.	Statistik	57
3.	Ergebnisse.....	66
3.1.	Patientencharakteristika	66
3.2.	Reproduzierbarkeit der Transonic-Messung	70
3.3.	Messergebnisse.....	72
3.3.1.	Herzzeitvolumen	72
3.3.2.	Herzindex.....	76
3.3.3.	Herzfrequenz	80
3.3.4.	Index of Contractility - ICON.....	82
3.3.5.	Arterieller Blutdruck und arterieller Mitteldruck.....	84
3.4.	Vergleich der Messergebnisse - Herzzeitvolumen und Herzindex.....	87
3.4.1.	Vergleich des Herzzeitvolumens zum Messzeitpunkt 1 .	89

3.4.2.	Vergleich des Herzindex zum Messzeitpunkt 1	91
3.4.3.	Vergleich des Herzzeitvolumens zum Messzeitpunkt 2 .	93
3.4.4.	Vergleich des Herzindex zum Messzeitpunkt 2.....	95
3.4.5.	Vergleich des Herzzeitvolumens zum Messzeitpunkt 3 .	97
3.4.6.	Vergleich des Herzindex zum Messzeitpunkt 3.....	99
3.5.	Vergleich der Messergebnisse im Trend	101
3.5.1.	Vergleich des Herzzeitvolumens und Herzindex im Trend 1	103
3.5.2.	Vergleich des Herzzeitvolumens und Herzindex im Trend 2	106
3.5.3.	Vergleich des Herzzeitvolumens und Herzindex im Trend 3	109
3.6.	Korrektur des Herzzeitvolumens um den Shuntfluss ...	112
3.7.	Vergleich der korrigierten Werte zum Messzeitpunkt 2	115
3.8.	Bestimmung der Überwässerung mit dem ICON	117
3.9.	Weitere Analysen.....	121
4.	Diskussion	124
4.1.	Analyse der Ergebnisse im Detail.....	126
4.1.1.	Analyse zu den einzelnen Messpunkten	126
4.1.2.	Analyse der Messergebnisse im Trend	129
4.1.3.	Analyse der korrigierten Werte für das Herzzeitvolumen	133

4.2.	Probleme bei der Validierung von neuen Messverfahren	133
4.3.	Bioimpedanzkardiographie im Vergleich zu anderen Verfahren	136
4.4.	Transonic HD 03 als Referenzmethode	139
4.5.	Volumenstatus	139
4.6.	Resümee des Methodenvergleichs	140
5.	Zusammenfassung	142
VII.	Literatur	144
VIII.	Anhang	154
1.	Ethikantrag	154
2.	Prüfplan	159
3.	Patientenaufklärung und Messprotokoll	166
IX.	Publikationen	172
1.	Abstract für eine Posterpräsentation zum Kongress der DGfN 2017	172
2.	Abstract für eine Posterpräsentation zum Kongress der DGfN 2018	176
X.	Erklärung zum Eigenanteil	182

II. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1- Schematischer Aufbau einer Hämodialyse</i>	15
<i>Abbildung 2- ICON®Heartmonitor</i>	26
<i>Abbildung 3- Elektrodenposition ICON®</i>	27
<i>Abbildung 4- Windkesselfunktion - Expansion der Aorta kurz nach Öffnen der Aortenklappe</i>	29
<i>Abbildung 5- Anordnung der Erythrozyten in der Aorta</i>	33
<i>Abbildung 6- Graphische Darstellung der Electrical Cardiometry™.</i>	34
<i>Abbildung 7- Schematische Darstellung des Messaufbaus mit dem Transonic® HD03</i>	38
<i>Abbildung 8- Darstellung des Flow QC Tubing Set]</i>	39
<i>Abbildung 9- Darstellung der Verdünnungskurve des Herzzeitvolumens im Transonic® HD 03.</i>	40
<i>Abbildung 10- Schematische Darstellung der vertauschten Leitungspositionen</i>	42
<i>Abbildung 11- Frequenzabhängiger Fluss der Messströme</i>	43
<i>Abbildung 12- Body Composition Modell.</i>	45
<i>Abbildung 13- Messaufbau des Body Compositon Monitor</i>	55
<i>Abbildung 14- Graphische Darstellung der Auswertungszeitpunkte</i>	57
<i>Abbildung 15 – Dartellung im Polardiagramm]</i>	62
<i>Abbildung 16 – Beispielhafte Darstellung der Übereinstimmung in Polardiagramm.</i>	63
<i>Abbildung 17 –Überwässerung.</i>	67
<i>Abbildung 18 – Shuntfluss</i>	68

<i>Abbildung 19- Korrelation von HZV Transonic 1.1 und HZV Transonic 1.3.....</i>	<i>70</i>
<i>Abbildung 20- Verteilung des Herzzeitvolumens.....</i>	<i>72</i>
<i>Abbildung 21-Überlagerung der Mittelwerte des Herzzeitvolumens.</i>	<i>75</i>
<i>Abbildung 22- Verteilung des Herzindex.</i>	<i>76</i>
<i>Abbildung 23- Überlagerung der Mittelwerte des Herzindex</i>	<i>79</i>
<i>Abbildung 24- Verteilung Herzfrequenz..</i>	<i>80</i>
<i>Abbildung 25- Verteilung des Index of Contractility.</i>	<i>82</i>
<i>Abbildung 26 – Blutdruckwerte im Verlauf.</i>	<i>84</i>
<i>Abbildung 27- Verteilung des arteriellen Mitteldrucks.</i>	<i>86</i>
<i>Abbildung 28- Herzzeitvolumen zum Zeitpunkt 1.....</i>	<i>89</i>
<i>Abbildung 29- Herzindex zum Zeitpunkt 1</i>	<i>91</i>
<i>Abbildung 30- Herzzeitvolumen zum Zeitpunkt 2</i>	Fehler!
Textmarke nicht definiert.	
<i>Abbildung 31- Herzindex zum Zeitpunkt 2</i>	<i>95</i>
<i>Abbildung 32- Herzzeitvolumen zum Zeitpunkt 3</i>	<i>97</i>
<i>Abbildung 33- Herzindex zum Zeitpunkt 3</i>	<i>99</i>
<i>Abbildung 34- Polardiagramm Herzzeitvolumen und Herzindex Trend 1</i>	<i>104</i>
<i>Abbildung 35- Polardiagramm Herzzeitvolumen und Herzindex Trend 2</i>	<i>107</i>
<i>Abbildung 36- Polardiagramm Herzzeitvolumen und Herzindex Trend 3</i>	<i>110</i>
<i>Abbildung 37- Verteilung des korrigierten Herzzeitvolumens. ..</i>	<i>113</i>
<i>Abbildung 38- Korrigiertes Herzzeitvolumen zum Messzeitpunkt 2</i>	<i>115</i>
<i>Abbildung 39- Verteilung Thoracic Fluid Component (TFC).</i>	<i>117</i>

Abbildung 40- Korrelationsplot Delta TFC - Ultrafiltration 119
Abbildung 41- Korrelationsplot Überwässerung - TFC 1..... 121
*Abbildung 42 – Darstellung von Überwässerung und NT-pro-BNP
..... 122*

III. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 Patientencharakteristika</i>	<i>66</i>
<i>Tabelle 2 - Shuntfluss, Overhydration, Rezirkulation</i>	<i>68</i>
<i>Tabelle 3- Hb, CRP, NT-ProBNP</i>	<i>69</i>
<i>Tabelle 4- Reproduzierbarkeit der Herzzeitvolumenmessung mit dem Transonic HD 03.....</i>	<i>71</i>
<i>Tabelle 5 - Herzzeitvolumen Transonic HD 03 und ICON Heartmonitor.....</i>	<i>73</i>
<i>Tabelle 6- Herzindex ICON Heartmonitor</i>	<i>77</i>
<i>Tabelle 7- Verteilung der Herzfrequenz ICON Heartmonitor - Fresenius CorDiox 5008.....</i>	<i>81</i>
<i>Tabelle 8- Index of Contractility, ICON.....</i>	<i>83</i>
<i>Tabelle 9 - Blutdruckwerte.....</i>	<i>85</i>
<i>Tabelle 10- Arterieller Mitteldruck.....</i>	<i>86</i>
<i>Tabelle 11 - Zusammenfassung Herzzeitvolumen, Herzindex....</i>	<i>88</i>
<i>Tabelle 12 – Zusammenfassung der Polardiagramme, Zeitpunkte</i>	<i>101</i>
<i>Tabelle 13 - Zusammenfassung der Ergebnisse der Konkordanzanalyse, Zeitpunkte</i>	<i>102</i>
<i>Tabelle 14- Korrigiertes Herzzeitvolumen zum Zeitpunkt 2</i>	<i>114</i>
<i>Tabelle 15- Thoracic Fluid Component (TFC).....</i>	<i>119</i>
<i>Tabelle 16- Zusammenfassung Polardiagramme, Trends.....</i>	<i>129</i>
<i>Tabelle 17- Zusammenfassung der Ergebnisse der Konkordanzanalyse, Trends.....</i>	<i>131</i>
<i>Tabelle 18- Zusammenfassung des korrigierten Herzzeitvolumens</i>	<i>133</i>

IV. Abkürzungsverzeichnis

CKD	Chronische Niereninsuffizienz
et. al.	et alii
HZV	Herzzeitvolumen
z.B.	Zum Beispiel
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
LVET	Linksventrikuläre Ejektionszeit
ICON	Index of Contractility
BMI	Bodymassindex
CO	Cardiac output, Herzzeitvolumen
CI	Cardiac index, Herzindex
SVRI	Systemic vascular resistance index, Systemischer GEfäßwiderstand
HR	Heartrate, Herzfrequenz
TFC	Thoracic fluid content
NaCl	Natriumchlorid
BCM	Body Composition Monitor, (Fresenius Medical Care Deutschland GmbH)
TBW	Total body water, Gesamtkörperwasser
ECW	Extracellular water, Extrazelluläres Wasser
ICW	Intracellular water, Intrazelluläres Wasser

OH	Overhydration, Überwässerung
ATM	Adipose tissue mass, Fettgewebsmasse
LTM	Lean tissue mass, Magergewebsmasse
HD	Hämodialyse
HDF	Hämodiafiltration
MAP	Mean arterial pressure, Arterieller Mitteldruck
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
LoA	Limit of Agreement, Grenze der Übereinstimmung
r	Korrelationskoeffizient
r ²	Bestimmtheitsmaß
Std.	Standard
Abb.	Abbildung
AUC	Area under the curve
NT-pro-BNP	N-terminales-pro-BNP
bzw.	Beziehungsweise

V. Formelzeichen und Einheiten

kg	Kilogramm	SI-Basiseinheit des Gewichts
g	Gramm	1 g = 10 ⁻³ kg
mg	Milligramm	1 mg = 10 ⁻⁶ kg
ng	Nanogramm	1 ng = 10 ⁻⁹ kg
l	Liter	Volumeneinheit

dl	Deziliter	$1 \text{ dl} = 10^{-1} \text{ l}$
ml	Milliliter	$1 \text{ ml} = 10^{-3} \text{ l}$
min	Minute	$1 \text{ min} = 60 \text{ s}$
s	Sekunde	SI-Basiseinheit der Zeit
ms	Millisekunde	$1 \text{ ms} = 10^{-3} \text{ s}$
m	Meter	SI-Basiseinheit der Länge
cm	Centimeter	$1 \text{ cm} = 10^{-2} \text{ m}$
mm	Millimeter	$1 \text{ mm} = 10^{-3} \text{ m}$
m ²	Quadratmeter	Einheit der Fläche
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule	Druckeinheit
Da	Dalton	Atomare Masseneinheit
kDa	Kilodalton	$1 \text{ kDa} = 10^3 \text{ Da}$
Hz	Hertz	Einheit der Frequenz, $1 \text{ Hz} = 1/\text{min}$
kHz	Kilohertz	$1 \text{ kHz} = 10^3 \text{ Hz}$
°C	Grad Celsius	Einheit der Temperatur
°	Grad	Winkelmaß
Ω	Ohm	Einheit des Widerstands
π	Pi	Kreiszahl
ρ	Rho	Spearman's Rho, statistische Größe
θ	Theta	Winkelangabe in Polarkoordinaten
Δ	Delta	Differenz
+	Plus	Mathematisches Formelzeichen

-	Minus	Mathematisches Formelzeichen
\pm	Plus-minus	Mathematisches Formelzeichen
\cdot/x	Mal	Mathematisches Formelzeichen
/	Geteilt	Mathematisches Formelzeichen
>	Größer	Mathematisches Formelzeichen
<	Kleiner	Mathematisches Formelzeichen
=	Gleich	Mathematisches Formelzeichen
\geq	Größer oder gleich	Mathematisches Formelzeichen
\leq	Kleiner oder gleich	Mathematisches Formelzeichen
%	Prozent	Mathematisches Formelzeichen
$\sqrt{\quad}$	Wurzel	Mathematisches Formelzeichen
...	Betrag	Mathematisches Formelzeichen
V	Volumen	
U	Spannung	
I	Stromstärke	

R	Widerstand
Z	Impedanz
SV	Schlagvolumen
CO	Herzzeitvolumen
HR	Herzfrequenz
H	Körpergröße
LVET	Linksventrikuläre Ejektionszeit
AUC	Fläche unter der Kurve

VI. Kurzfassung

In dieser Studie wurde an 56 Hämodialysepatienten die Übereinstimmung der Messung hämodynamischer Parameter mit dem auf der Elektrischen Kardiometrie beruhenden ICON Herzmonitor mit dem Transonic HD 03 Monitor überprüft. Es wurde eine zeitgleiche Messung mit beiden Methoden je am Anfang, zur Mitte und am Ende einer Dialysebehandlung durchgeführt. Der statistische Vergleich erfolgte mit Bland-Altman-Diagrammen und der traditionellen Korrelationsanalyse. Dabei konnte keine prinzipielle Übereinstimmung der Messmethoden zu den Einzelzeitpunkten und bei der Auswertung im Trend festgestellt werden, da die Abweichung in der Literatur geforderte Grenzen für eine Austauschbarkeit der Methoden überschritt. Weiterhin erfolgte ein Vergleich des ICON Herzmonitors mit dem Fresenius Biocomposition Monitor bei der Bestimmung der Überwässerung. Dabei konnte eine moderate Übereinstimmung der Messmethoden festgestellt werden.

1. Einleitung

1.1. Hämodynamisches Monitoring während der Dialyse

In Deutschland unterziehen sich derzeit circa 80.000 Patienten einer Dialysetherapie [1]. Aus Datenerhebungen aus dem Jahr 2006 geht hervor, dass über 95% der Dialysepatienten mittels Hämodialyse behandelt werden [2]. Bei der Hämodialyse werden circa 300ml Blut pro Minute über einen Zeitraum von 3,5 bis 4 Stunden in einem extrakorporalen Verfahren gereinigt und überschüssige Flüssigkeit entfernt. Das Prinzip der Dialysebehandlung und der Aufbau sind unter Punkt 1.2. Dialyse genauer beschrieben. Die zu entfernende Flüssigkeitsmenge hängt jeweils von der noch verbleibenden Urinproduktion und der Flüssigkeitsaufnahme ab und wird mittels Ultrafiltration aus dem Blut entfernt. Die Kombination aus Blutkontakt mit dem extrakorporalen Kreislauf, der Blutreinigung und Flüssigkeitsentzug stellt eine besondere Belastung für das Herzkreislaufsystem dar. Komplikationen wie hypotone Episoden, Kreislaufzusammenbrüche und Schockzustände treten häufig als Nebenwirkung auf. Im Gegensatz zu früher, als Komplikationen während der Dialyse hauptsächlich Allergien, bakteriell oder chemisch kontaminiertes Dialysat oder ein nur ungenau steuerbarer Flüssigkeitsentzug waren, sind heutzutage kardiovaskuläre Komplikationen am häufigsten. Grund für diese Entwicklung sind technische Fortschritte mit besserer Biokompatibilität der verwendeten Materialien und sterilen Herstellungsprozessen. Ein weiterer Faktor ist aber auch das

zunehmend ältere Patientengut mit häufigeren Begleiterkrankungen, sowie die Tatsache, dass die überschüssige Flüssigkeit meist in 3 Dialysesitzungen pro Woche entzogen werden muss, was zu hohen Ultrafiltrationsraten führen kann. Denn häufig kann das Trockengewicht nicht vollständig erreicht werden oder nur mit grenzwertigen Ultrafiltrationsraten. Es ist bekannt, dass hohe Ultrafiltrationsraten $>13\text{ml/kg/h}$ zu gehäuften Komplikationen führen [3]. Die Häufigkeitsangaben der hämodynamischen Komplikationen bei Dialysebehandlungen variieren in der Literatur von $< 5\%$ bis zu 40% [4]. Das Standardmonitoring während der Hämodialyse umfasst die regelmäßige Kontrolle von Puls und Blutdruck, was jedoch meist nicht kontinuierlich erfolgt. Weiterhin bilden Herzfrequenz und Blutdruck die tatsächliche Kreislauflage nicht zuverlässig genug ab, um eine ausreichende Versorgung der Organe mit Sauerstoff sicherzustellen [5]. Ergänzende Parameter wie das Herzzeitvolumen für die genauere Einschätzung der Kreislauflage, sowie ein Parameter, um den Flüssigkeitsentzug genau zu steuern, wären wünschenswert. Diese Parameter könnten gegebenenfalls Komplikationen während der Dialysetherapie wie zum Beispiel hypotone Episoden oder Schockzustände früher anzeigen oder gar vorhersagen [6]. Weiterhin sind in der Literatur verschiedene Muster des intradialytischen Blutdruckabfalls beschrieben die anhand dieser Parameter unterschieden werden könnten. Dies würde zum einen eine genauere Untersuchung dieser Muster erlauben und zum anderen eine adäquate Therapie ermöglichen [7, 8].

1.2. Dialyse

Ein kompletter Funktionsverlust oder eine übermäßige Reduktion der Nierenfunktion im Sinne einer akuten oder chronischen Niereninsuffizienz macht eine Dialysetherapie erforderlich, da sonst harnpflichtige Substanzen wie zum Beispiel Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin oder Ammoniumionen akkumulieren und eine Entgleisung des Elektrolyt- und Wasserhaushalts erfolgen würde. Ohne Therapie versterben Patienten im Schnitt in ein bis vier Wochen an einer Urämie [9].

Die chronische Niereninsuffizienz (Chronic Kidney Disease [CKD]) ist definiert als eine irreversible Verminderung der Nierenfunktion über mehr als 3 Monate und wird anhand der Glomerulärenfiltrationsrate in 5 Stadien eingeteilt [10]. Das Stadium 5 beschreibt ein chronisches Nierenversagen und die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie wird durch den Buchstaben D kenntlich gemacht (CKD 5D). Die häufigsten Auslöser einer chronischen Niereninsuffizienz sind eine Schädigung der Nieren durch Diabetes mellitus in circa 30% der Fälle und eine Schädigung durch einen chronischen Hypertonus in circa 20% der Fälle [9]. Die Indikation zur Dialysetherapie im Stadium 5 mit einer glomerulären Filtrationsrate unter $15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ wird bei der chronischen Niereninsuffizienz durch das Auftreten von klinischen Symptomen einer Urämie in Zusammenschau mit Laborparametern wie zum Beispiel Serumkreatinin oder Serumharnstoff gestellt. Klinische Symptome

einer Urämie sind häufig schwer fassbar, da sie häufig unspezifisch sein können. Eine Urämie kann sich zum Beispiel durch Inappetenz, Übelkeit und Erbrechen als frühe Anzeichen und diuretikaresistente Überwässerung, Säure-Basen oder Elektrolytverschiebungen oder zentralnervöse Symptome wie das Nachlassen von Aufmerksamkeit und Gedächtnisfunktionen im späteren Verlauf manifestieren [11].

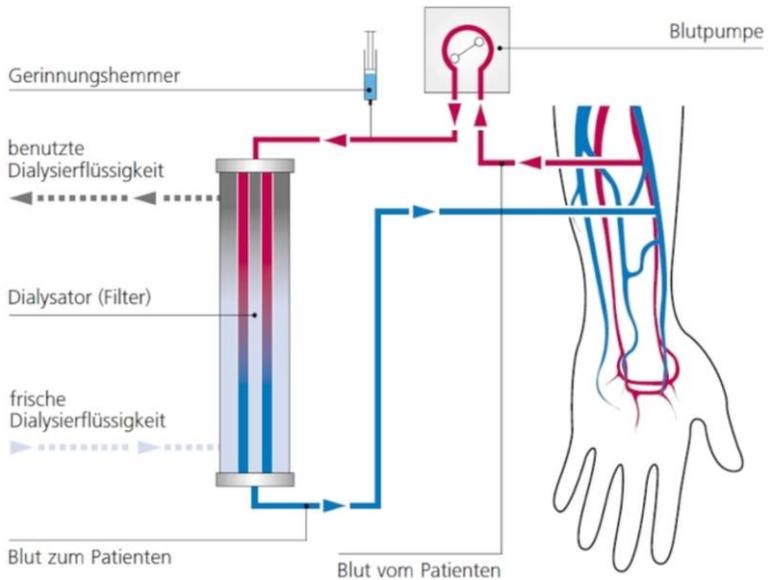


Abbildung 1- Schematischer Aufbau einer Hämodialyse [12]

An Möglichkeiten zur Nierenersatztherapie gibt es die Hämodialyse, Peritonealdialyse und die Nierentransplantation. Da unsere Studie an einem Kollektiv von chronisch Nierenkranken an

der Hämodialyse erfolgte, wird sich im Folgenden darauf beschränkt. Die Hämodialyse übernimmt einen Teil der ausgefallenen exkretorischen Funktion der Nieren. Der schematische Aufbau der Hämodialyse ist in Abbildung 1 gezeigt. Wie unter Punkt 1.4 näher beschrieben ist zur Durchführung der Hämodialyse ein Gefäßzugang über einen Shunt oder einen Vorhofkatheter nötig. Im Falle des Dialysehunts muss dieser mit Kanülen punktiert werden. Von der in Flussrichtung proximal gelegenen Kanüle, auch als arterielle Punktionskanüle bezeichnet, wird das Blut durch das arterielle Schlauchsystem über eine Pumpe zum Dialysator geleitet und gereinigt. Das gereinigte Blut wird dem Körper über das venöse Schlauchsystem und die venöse Punktionskanüle, die in Flussrichtung distal liegt zurückgeführt [9]. Der Vorhofkatheter ist doppelumig und besitzt zwei Anschlüsse für das Dialyseschlauchsystem. Das Blut wird dabei an unterschiedlichen Positionen am Katheter im Sinne von Höhe und Ausrichtung aus dem Körper entnommen und wieder zurückgeführt.

Der Dialysator besteht aus hohlen blutdurchströmten Kapillaren aus einer semipermeablen Membran, die für kleine und mittelgroße Moleküle bis zu einem Molekulargewicht von 25 kDa durchlässig ist. Größere Moleküle wie zum Beispiel Albumin mit 69 kDa und Blutzellen werden zurückgehalten. Die blutgefüllten Kapillaren des Dialysators werden von einer Elektrolytlösung (Dialysat) umspült. Aufgrund der Semipermeabilität entsteht für kleine und mittelgroße Moleküle ein Konzentrationsgefälle. Dadurch ist eine Diffusion der urämischen Toxine in das Dialysat möglich.

Weiterhin unterstützt wird dieser Prozess durch das Gegenstromprinzip, das einen stetigen Konzentrationsgradienten entlang der Kapillaren ermöglicht, denn die Konzentration von kleinen und mittleren Toxinmolekülen ist am Anfang der Kapillare in Flussrichtung am höchsten und nimmt durch die Diffusion in das Dialysat zum Ende der Kapillare ab. Das Dialysat wird in entgegengesetzter Richtung um die Kapillaren geleitet und enthält so am Anfang der Kapillare, wo die Konzentration von Toxinen im Blut am höchsten ist bereits einige der filtrierte Moleküle. Am Ende der Kapillare, wo die Konzentration der zu filternden Toxine auf der Blutseite bereits reduziert ist, befinden sich noch keine der zu filternden Toxine im Dialysat.

Zusätzlich zur Diffusion werden während der Dialysesitzung je nach Volumenzustand der Patienten unterschiedliche Mengen überschüssigen Wassers durch Ultrafiltration entzogen. Die hierin gelösten urämischen Toxine werden somit ebenfalls durch Konvektion aus dem Blutkreislauf entfernt.

Das Prinzip der Konvektion zur Entgiftung findet bei der Hämofiltration Anwendung. Bei der Hämofiltration wird mittels Konvektion Wasser und die darin gelösten urämischen Toxine durch die Poren der Membran auf Grund eines Druckunterschieds gepresst. Durch Konvektion ist es möglich, Moleküle im Bereich von 0,5 bis 25 kDa, die schlecht diffundieren, besser zu entfernen. Beispiele für Moleküle dieser Größenordnung sind Inulin mit 5,2 kDa und Beta 2 Mikroglobulin mit 11,8 kDa [13, 14]. Kleinere gut lösliche Moleküle wie Harnstoff lassen sich bereits durch die Diffusion so gut entfernen, sodass nur eine geringe Verbesserung

durch Konvektion möglich ist. Da im Vergleich zur Filtration bei der Hämofiltration ein viel größeres Volumen von 20 bis 60 Liter Plasma filtriert wird, trägt dies wesentlich zur Entgiftung bei. Ein Volumenmangel durch die Hämofiltration wird durch eine prä- oder postkapilläre (Substitution einer Elektrolytlösung) vermieden.

Bei modernen Dialysegeräten werden die Vorteile beider Verfahren in der Hämodiafiltration kombiniert, um eine optimale Entgiftung zu erreichen [9].

1.3. Volumenstatus und Bedeutung für Kreislauf und Dialyse

Der menschliche Körper besteht zu circa 60% aus Wasser, wobei der relative Wassergehalt vom Geschlecht und vom vorhandenen Fettanteil abhängt, da Fettzellen einen geringeren Wasseranteil von nur 20% aufweisen. Das heißt, dass Personen mit höherem Fettanteil bei gleichem Körpergewicht einen geringeren Wasseranteil haben können.

Das Gesamtkörperwasser lässt sich in eine intrazelluläre und eine extrazelluläre Fraktion einteilen. Der extrazelluläre Anteil kann nochmal in interstitielle Flüssigkeit, intravasales Plasmavolumen und transzelluläre Flüssigkeit eingeteilt werden. Die transzelluläre Flüssigkeit befindet sich im Liquorraum, in natürlichen Körperhöhlen wie dem Pleuraspalt oder dem Abdomen oder im Lumen der Blase, des Harntrakts oder des Verdauungssystems [15]. Die physiologische Regulation des Wasserhaushalts erfolgt

durch die Nieren, die durch das zentrale Nervensystem gesteuert werden. Die bei einer Niereninsuffizienz gestörte Regulation des Wasserhaushalts führt besonders bei fehlender Trinkmengenrestriktion und hoher Kochsalzzufuhr zur Ausbildung von Wasseransammlungen im Extrazellularraum. Die überschüssige Flüssigkeit von bis zu 10 Litern wird insbesondere im Interstitium in Form von Ödemen eingelagert. Bei der Hämodialyse wird die überschüssige Flüssigkeit jedoch aus dem Kompartiment des Plasmavolumen entzogen, was einen Nachstrom aus dem Extrazellularraum erforderlich macht, da es sonst zu einem intravasalen Volumenmangel mit folgender Kreislaufdekompensation kommen kann [16].

Für die Einschätzung des Volumenstatus eignen sich außer der klinischen Untersuchung die sonographische Darstellung des Füllungszustandes der Vena cava inferior, insbesondere für das intravasale Volumen und die Bestimmung von NT-ProBNP als frühzeitiger Marker einer Volumenüberladung [17, 18]. Für einen klinischen Nachweis von Ödemen ist jedoch ein überschüssiges Volumen von mindestens 2 -3 Litern erforderlich [16].

Eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung des Volumenstatus und zur Optimierung des Flüssigkeitsentzugs stellte die Messung mittels Bioimpedanzspektroskopie dar, die unter dem Punkt 1.8 genauer beschrieben wird und bei Dialysepatienten untersucht und etabliert ist [19].

1.4. Gefäßzugänge

Um eine effektive Hämodialyse gewährleisten zu können, wird ein adäquater Dialysezugang benötigt. Der notwendige Blutfluss von ca. 300 ml/min kann nur in zentralen Gefäßen erreicht werden. Gefäße der Extremitäten erreichen deutlich geringere Blutflussraten. Abgesehen von zentralen Dialysezugängen mittels Vorhofkatheter werden häufig permanente Dialysezugänge durch eine chirurgische Verbindung zwischen einer Arterie und einer Vene hergestellt. Aufgrund der Kurzschlussverbindung (Shunt) werden die Widerstandsgefäße der Arteriolen ausgeschaltet und es kommt zu arteriellen Drücken im venösen Gefäßbett. Hierunter dilatiert das venöse Gefäß und der Blutfluss nimmt über die Zeit zu. Die Anastomose zwischen der Arteria radialis und einer Unterarmvene wurde von Cimino und Brescia zuerst beschrieben [20]. Als Variante des klassischen Cimino- Brescia Shunts am Unterarm muss häufig bei Diabetikern oder älteren Patienten aufgrund arteriosklerotisch veränderter Gefäße ein Shunt zwischen der Arteria brachialis und einer Vene am Oberarm angelegt werden. Falls auch diese Variante nicht möglich sein sollte, kann ein Kunststoffinterponat verwendet werden, was jedoch eine höhere Komplikationsrate wie zum Beispiel Stenosen, Thrombosen oder Infekte aufweist. Die chirurgische Shuntanlage sollte 8 bis 12 Wochen vor dem geplanten Beginn der Hämodialysetherapie erfolgen, um einen ausreichenden Blutfluss zu gewährleisten. In diesem Zeitintervall oder bei schlechtem Gefäßstatus auch dauerhaft ist eine Dialyse mit einem Vorhofkatheter oder einem Shaldonkatheter möglich. Dieser wird

meist über die Vena jugularis interna eingebracht und ist ebenfalls durch das Einbringen von Fremdmaterial mit einer höheren Komplikationsrate assoziiert.

Der „Kurzschluss“ zwischen einer Arterie und einer Vene führt zur Rückkehr größerer Blutvolumina zum Herzen und stellt über die Erhöhung der kardialen Vorlast eine Volumenbelastung für das Herz dar. Der Shuntfluss reicht meist von 800 bis über 2000 ml/min und kann zu einer kardialen Dekompensation beitragen. Weiterhin steht dieses Volumen dem restlichen Körper nicht zur Sauerstoffversorgung zur Verfügung [9].

1.5. Hämodynamik während einer Hämodialyse - Herzzeitvolumen als Parameter bei intradialytischer Hypotension

Die Hämodialyse belastet die Hämodynamik und kann zu einem Abfall des Blutdrucks und des Herzzeitvolumens führen, was durch eine Minderperfusion z.B. des Gehirns oder des Herzens symptomatisch werden kann. Der intradialytische Blutdruckabfall kann durch verschiedene Mechanismen zustande kommen. Zu nennen ist eine Reduktion des intravasalen Volumens durch Ultrafiltration oder autonome Dysfunktion oder Vasodilatation durch Generierung von vasoaktiven Substanzen im extrakorporalen Kreislauf. Am besten verstanden ist der Blutdruckabfall durch Reduktion des intravasalen Volumens [21]. Die Hauptdeterminanten des Blutdrucks sind das Herzzeitvolumen

und der systemische Gefäßwiderstand, die durch einen adäquaten Anstieg einem Blutdruckabfall entgegenwirken. Nur bei inadäquater Kompensation wird aus einer moderaten Hypotonie ein symptomatischer Blutdruckabfall [22].

Von Santoro et al. konnten in einer Studie mittels Bioimpedanzkardiographie zwei verschiedene Muster des intradialytischen Blutdruckabfalls beschrieben werden. Zum einen wurde das klassische Muster beobachtet, dass bei einem Abfall des Blutdrucks die Herzfrequenz ansteigt und das Schlagvolumen abnimmt und zum anderen wurde in fast der Hälfte der Fälle ein paradoxes bradykardes Kreislaufversagen beobachtet, bei dem die Herzfrequenz abfiel und das Schlagvolumen zunahm. Das erste Muster kann mit einem Volumenmangel in Verbindung gebracht werden, wohingegen der bradykarde Blutdruckabfall einer parasympathischen Überaktivität oder dem Bezold-Jarisch-Reflex zugesprochen werden kann [7]. Der Bezold-Jarisch Reflex beschreibt ein Herunterregeln der Herzfunktion auf Grund verschiedener Auslöser wie zum Beispiel Sauerstoffmangel oder chemische Substanzen [23].

In einer anderen Studie von Straver et al. konnte ebenfalls mittels Bioimpedanzkardiographie gezeigt werden, dass hypotone Episoden während der Dialysetherapie mit einer dezenten Abnahme des Herzzeitvolumens einhergehen. Viel bedeutender war hier jedoch die hochsignifikante Abnahme des systemischen Gefäßwiderstandes [8]. In die Berechnung des systemischen Gefäßwiderstandes oder auch des totalen peripheren Widerstandes fließen der mittlere arterielle Blutdruck, der

zentralvenöse Blutdruck und das Herzzeitvolumen mit ein [16]. Für die pathophysiologische Erklärung des Blutdruckabfalls mit sinkendem systemischen Gefäßwiderstand haben Straver et al. verschiedene Theorien aufgestellt. Zum einen wird der Blutdruckabfall durch eine reduzierte Vorlast am Herzen erklärt und zum anderen durch das Akkumulieren von vasoaktiven Substanzen und somit Reduktion des peripheren Widerstandes [8].

Intradialytischer Blutdruckabfall wird durch Veränderungen im Herzzeitvolumen und im systemischen Gefäßwiderstand begleitet, die durch ein erweitertes Hämodynamisches Monitoring detektiert werden können. Zu der Frage, ob die Elektrische Kardiometrie im Stande ist diese Veränderungen frühzeitig zu erkennen, sodass symptomatische Blutdruckabfälle verhindert werden können, sind in der Literatur keine Daten zu finden.

1.6. Herzzeitvolumen und Parameter zur Kreislaufüberwachung

Das Herzzeitvolumen (HZV) oder auch Herzminutenvolumen genannt ist das Blutvolumen, welches vom Herzen pro Minute in den Kreislauf gepumpt wird. Das HZV errechnet sich aus dem Produkt von Schlagvolumen und Herzfrequenz und kann als ein Parameter für die Kreislaufsituation oder die globale Perfusion verwendet werden. Beim Gesunden beträgt das Herzzeitvolumen zwischen 4,5 und 5 Litern pro Minute und kann bei körperlicher

Belastung bis auf das Fünffache gesteigert werden [16, 24]. Das HVZ ist abhängig von verschiedenen Einflussfaktoren wie zum Beispiel Herzfrequenz und Rhythmus, die wiederum hauptsächlich vom vegetativen Nervensystem und den elektrophysiologischen Eigenschaften des Herzmuskels und des Reizleitungssystems abhängig sind. Zum anderen beeinflussen die kardiale Vorlast, Nachlast und die myokardiale Inotropie das Schlagvolumen und somit auch das HZV. Da das HZV auch von der Körperoberfläche abhängig ist, wird es als Herzindex zur besseren Vergleichbarkeit auf die Körperoberfläche normiert [16].

Das Herzzeitvolumen kann durch verschiedene Methoden bestimmt werden, die in kontinuierlich und diskontinuierlich sowie invasiv und nicht-invasiv eingeteilt werden können. Der unter 1.7 näher beschriebene Transonic® Hemodialysis Flow-QC® Monitor HD03 gehört zu den invasiven und diskontinuierlichen Verfahren. Der ICON Heartmonitor der Firma Osypka hingegen, der unter 1.6 näher beschrieben wird, bestimmt das Herzzeitvolumen nicht-invasiv und kontinuierlich.

Ein weiteres Beispiel zur Bestimmung des Herzzeitvolumens stellt der Rechtsherzkatheter (Pulmonalkatheter oder auch Swan-Ganz-Katheter) dar. Dabei handelt es sich um eine invasive Methode, die das Prinzip der Thermodilution verwendet. Risiken dieses Verfahrens sind zum einen Komplikationen bei der Punktion, wie Blutung oder ein Pneumothorax aber auch Komplikationen im Verlauf, wie Infektionen oder pulmonale Blutungen [25]. Die Transösophageale Echokardiographie ist ebenfalls ein Verfahren, das im klinischen Alltag Anwendung

findet. Dabei wird die das Integral der Flussgeschwindigkeit pro Herzschlag im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT mit Hilfe der Dopplerechokardiographie bestimmt und mit der Querschnittsfläche des LVOT verrechnet. Dieses Prinzip ist sehr untersucherabhängig und erlaubt es nicht, kontinuierliche Messungen zu erheben. Auf dem gleichen Prinzip beruhen ösophageale Dopplermesssonden, die jedoch zum einen nur den Fluss in der Aorta descendens erheben und dann über einen Berechnungsalgorithmus auf das gesamte Herzzeitvolumen schließen und zum anderen durch häufige Dislokation nur unzuverlässige Messergebnisse liefern [26]. Flussproben für die Aorta beruhen auf dem gleichen Prinzip, aber finden hauptsächlich intraoperativ und in Studien Anwendung, da ein direkter Zugang zum Gefäß erforderlich ist. Weiterhin gibt es die Möglichkeit, das Herzzeitvolumen im Kardio-MRT zu bestimmen, was in Studien zur Validation neuer Messverfahren zur Anwendung kommt [27].

1.7. ICON®- Nichtinvasives Kardiometer™



Abbildung 2- ICON® Heartmonitor[28]

Das nichtinvasive Kardiometer™ ICON, der Firma Osypca Medical GmbH Berlin misst auf Grundlage der Bioimpedanzkardiographie. Anhand der Impedanzänderung im Thorax während des Herzzyklus wird unter Zuhilfenahme des mathematischen Modells der *Electrical Velocimetry*™ das Herzzeitvolumen berechnet.

Zur Bestimmung der Bioimpedanz werden insgesamt vier Elektroden am Körper angebracht, zwei am Hals und zwei an der Thoraxseite. Über die äußeren beiden Elektroden, die am weitesten voneinander entfernt sind, wird ein Wechselstrom mit konstanter Amplitude appliziert. An den inneren beiden Elektroden

wird die daraus resultierende Spannung und ein EKG-Signal aufgezeichnet [29, 30].

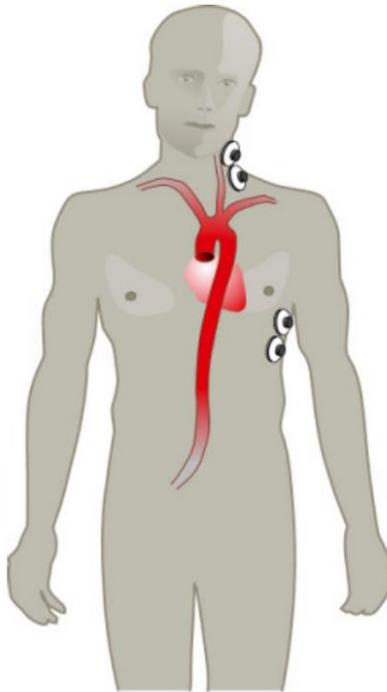


Abbildung 3- Elektrodenposition ICON® [30]

Die Transthorakale Bioimpedanz obliegt dem Ohm'schen Gesetz:

$$R = \frac{U}{I} \text{ oder } Z = \frac{U}{I}$$

R = Widerstand, Z = Impedanz, U= Spannung, I = Stromstärke

Das Ohm'sche Gesetz besagt, dass der Widerstand R bzw. die Impedanz Z indirekt proportional zur Spannung U ist, wenn der Strom I konstant bleibt. Daher lässt sich aus der Spannungsdifferenz zwischen äußeren und inneren Elektroden die elektrische Impedanz bestimmen (Transthorakale Elektrische Bioimpedanz), die über die Zeit aufgezeichnet wird. Wenn die Impedanz über die Zeit aufgetragen wird, ergibt sich ein wellenförmiger Graph, der die Impedanzänderung, die einer Veränderung der Leitfähigkeit im Thorax entspricht, anzeigt.

Um das Herzzeitvolumen aus der Impedanzänderung zu berechnen, bedarf es eines mathematischen Modells, das in der Geschichte der Bioimpedanzkardiographie auf verschiedenen Annahmen beruhte. Im Folgenden werden die Entwicklungen und unterschiedlichen Modelle dargestellt.

Der menschliche Thorax besteht aus unterschiedlichen gut leitenden Stoffen wie Flüssigkeit (intra-, extrazellulär und interstitiell), Blut und schlecht leitenden Stoffen wie Knochen oder Luft [29]. Da die Impedanzkurve der arteriellen Pulskurve sehr ähnelt, wurde die Impedanzänderung auf eine Volumenänderung

im Thorax zurückgeführt, die kurz nach Öffnung der Aortenklappe in der Auswurfphase des Herzens eintritt. Diese Volumenänderung in der Aorta ist als Windkesselfunktion bekannt [Abb. 3]. Dabei sinkt die elektrische Impedanz bzw. erhöht sich die elektrische Leitfähigkeit des Thorax durch die temporäre Zunahme an Blutvolumen in der Aorta. Unter physiologischen Bedingungen wird so ungefähr die Hälfte des Schlagvolumens temporär in der Aorta und den großen Arterien gespeichert [31]. Das ist die Grundannahme des Volumenmodells [30].

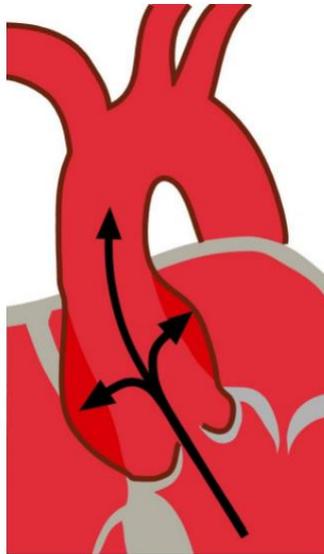


Abbildung 4- Windkesselfunktion - Expansion der Aorta kurz nach Öffnen der Aortenklappe [30]

Den Zusammenhang zwischen Impedanzänderung und Volumenänderung gelang es erstmals Nyboer et al. unter der

Annahme der Thoraxform als Zylinder nachzuweisen [32]. Dabei wurde folgende Formel aufgestellt:

$$\Delta V = \rho \frac{L^2}{Z_0^2} \Delta Z$$

ΔV = Volumenänderung, ρ = spezifischer Blutwiderstand, L = Länge des Thorax, ΔZ = Impedanzänderung, Z_0 = Grundimpedanz

Da der Abstand zwischen den Elektroden, der spezifische Blutwiderstand und die Grundimpedanz konstant sind, ergibt sich eine direkt proportionale Beziehung zwischen der Impedanzänderung und der Volumenänderung [33].

Die Nyboer-Gleichung wurde mehrmals modifiziert um genauere Ergebnisse zu erhalten. Zum Beispiel von Kubicek et al. 1966, wobei die Impedanzänderung durch das Maximum der ersten Ableitung der Impedanzänderung ersetzt wurde und mit der linksventrikulären Ejektionszeit multipliziert wurde, um das Schlagvolumen zu berechnen. Die linksventrikuläre Ejektionszeit ist definiert als Zeitintervall vom Öffnen bis zum Schluss der Aortenklappe. Dies geschah im Auftrag der amerikanischen Raumfahrtbehörde NASA und führte zur Entwicklung des *Minnesota Impedance Cardiograph*, um bei Raumflügen das Herzzeitvolumen der Astronauten zu überwachen [34].

Eine weitere Modifikation der Formel erfolgte durch Sramek et al. 1982, bei der die ursprüngliche Annahme der Thoraxform als

Zylinder durch die Annahme der Thoraxform als Kegelstumpf ersetzt wurde. Weitere Modifikationen erfolgten zum Beispiel am spezifischen Blutwiderstand und der Länge des Thorax wurden definiert als 17% der Körpergröße [33].

Weiterhin wurde von Donald P. Bernstein 1986 ein Gewichts- und vorlastkorrigierender Faktor δ der Formel hinzugefügt. Der gewichtskorrigierende Faktor δ wurde definiert als das tatsächliche Gewicht dividiert durch das Idealgewicht des Probanden. Dies führte zur Sramek- Bernstein Gleichung [35].

$$SV = \delta \frac{(0,17 H)^3}{4,2} \frac{dZ/dt_{max}}{Z_0} LVET$$

SV = Schlagvolumen, δ = Vorlast und Gewicht korrigierender Faktor, H = Körpergröße, dZ/dt_{max} = Maximum der ersten Ableitung der Impedanzänderung, Z_0 = Basisimpedanz, LVET = linksventrikuläre Ejektionszeit

Im Jahre 2001 wurde von Bernstein und Osypka ein neues Modell namens *Electrical Velocimetry*TM zur Interpretation der thorakalen Impedanzänderung in Bezug auf das Herzzeitvolumen vorgestellt. Der neue Ansatz beruht nicht mehr auf der Grundannahme einer Volumenänderung im Thorax wie vorhergehende Varianten, sondern erklärt die Impedanzänderung durch eine unterschiedliche Anordnung der Erythrozyten während der Diastole und der Systole. Auf Grund des neuen Modells der

*Electrical Velocimetry*TM wurde ein neues Verfahren namens *Electrical Cardiometry*TM eingeführt [30].

Dabei kann die Gesamtimpedanz des Thorax grundsätzlich als folgende Überlagerung beschrieben werden:

$$Z(t) = Z_0 + \Delta Z_R + \Delta Z_C$$

Formel zur Berechnung der Gesamtimpedanz im Thorax, Z_0 Grundimpedanz, Z_R Impedanzänderung Atmung, Z_C Impedanzänderung Herzzyklus

Wobei Z_0 die Grundimpedanz des Thorax darstellt, die am meisten durch die flüssigen Stoffe im Thorax, inklusive des Blutvolumens verursacht wird. Z_R bestimmt die Impedanzänderung, die durch die Atembewegungen verursacht wird. Diese wird als Störgröße eingeordnet und während der Messung mittels *ICON Heartmonitor* automatisch unterdrückt. Z_C ist die Impedanzänderung, die dem Herzzyklus zugeschrieben wird.

Kurz nach dem Öffnen der Aortenklappe zwingt der pulsatile Blutfluss aufgrund mechanischer Gegebenheiten die Erythrozyten dazu, sich parallel zur Blutflussrichtung anzuordnen [Abb. 4]. Die parallele Anordnung erlaubt es dem elektrischen Strom leichter durch die umgebende Flüssigkeit zu fließen, was die Leitfähigkeit erhöht und die Impedanz verringert. Die beim Wechsel von zufällig angeordneten Erythrozyten in der Diastole und dem parallelen Ausrichten in der Systole erzeugte Impedanzveränderung wird über die Zeit aufgetragen und ergibt eine charakteristische, sich regelmäßig wiederholende Wellenform, die im Folgenden als $dZ(t)$

bezeichnet wird. Die Erste Ableitung der Impedanzänderung ist

$$\frac{dZ(t)}{dt}.$$

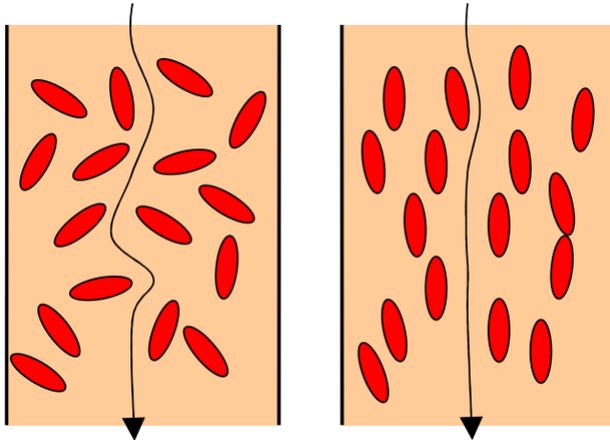


Abbildung 5- Anordnung der Erythrozyten in der Aorta

*Links: Vor dem Öffnen der Aortenklappe befinden sich die Erythrozyten in einer zufälligen Ausrichtung, dadurch ist die Leitfähigkeit reduziert.
Rechts: nach dem Öffnen der Aortenklappe richten sich die Erythrozyten durch den Blutfluss parallel aus, was die Leitfähigkeit erhöht [30]*

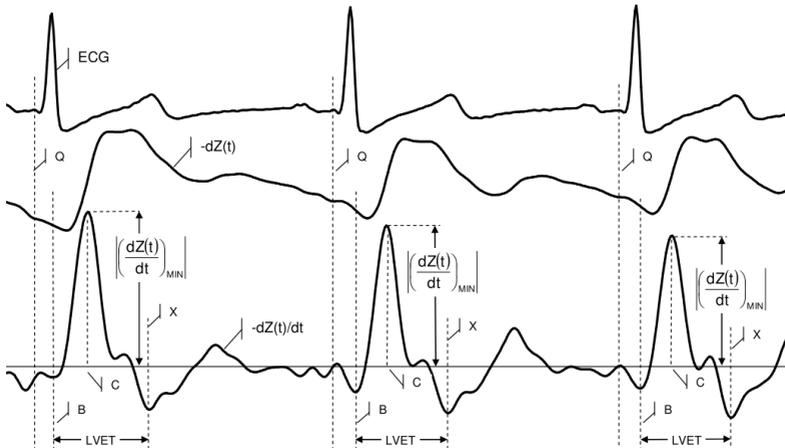


Abbildung 6- Graphische Darstellung der Electrical Cardiometry™. Die obere Kurve zeigt ein EKG-Signal. Die mittlere Kurve zeigt die Impedanz $dZ(t)$. Die untere Kurve zeigt die erste Ableitung der Impedanz $(dZ(t))/dt$. Q markiert den elektrischen Anfang der Systole, B das Öffnen der Aortenklappe und den Anfang der Linksventrikulären Ejektionszeit (LVET), C die größte Amplitude von $(dZ(t))/dt$ und X den Schluss der Aortenklappe

Je steiler der Anstieg von $dZ(t)$ ist oder je größer die Amplitude der Kurve $\frac{dZ(t)}{dt}$ ist, desto schneller erfolgt die parallele Ausrichtung der Erythrozyten und desto höher ist die Kontraktilität des Herzmuskels. Im Modell der *Electrical Velocimetry*™ wird die größte Amplitude der Kurve $\frac{dZ(t)}{dt}$ geteilt durch die Grundimpedanz Z_0 als aortale Spitzenbeschleunigung und als Index für die Kontraktilität im Folgenden als ICON (*Index of Contractility*) bezeichnet angenommen.

$$ICON = \frac{\left| \frac{dZ(t)}{dt} \right|_{min}}{Z_0} \times 1,000$$

Formel zur Berechnung des Index of Contractility

Der ICON wird auch vom Gerät als Wert ausgegeben. Die Wurzel aus dem ICON Wert entspricht dem mittleren Blutflussgeschwindigkeitsindex \bar{v}_{FT} .

$$\bar{v}_{FT} = \sqrt{\frac{\left| \left(\frac{dZ(t)}{dt} \right)_{min} \right|}{Z_0}}$$

Formel zur Berechnung des mittleren Blutflussgeschwindigkeitsindex

Je höher der mittlere Blutflussgeschwindigkeitsindex \bar{v}_{FT} während der Austreibungsphase ist, desto höher ist das Schlagvolumen, das sich mittels folgender Formel berechnet:

$$SV_{TEB} = V_{EPT} \times \bar{v}_{FT} \times FT_c$$

Formel zur Berechnung des Schlagvolumens, V_{EPT} = Patientenkonstante, \bar{v}_{FT} = mittlerer Blutflussgeschwindigkeitsindex, FT_c = corrected Flowtime

Das Schlagvolumen SV_{TEB} ergibt sich aus der Multiplikation einer Patientenkonstante V_{EPT} in Millilitern, der mittlere Blutflussgeschwindigkeitsindex \bar{v}_{FT} und der *corrected flow time* FT_c in Sekunden. Die Patientenkonstante V_{EPT} entspricht dem Volumen, das an der elektrischen Interaktion teilnimmt („*volume of electrically participating tissue*“ [30]) und berechnet sich aus dem Bodymassindex. Daher ist es sehr wichtig diesen korrekt zu erfassen, denn ein Fehler im eingegebenen BMI wirkt sich direkt auf das gemessene Schlagvolumen aus. Die *corrected flow time* wird vom ICON Heartmonitor anhand des ebenfalls abgeleiteten EKGs bestimmt.

$$FT_c = \frac{LVET}{\sqrt{T_{RR}}}$$

Formel zur Berechnung der corrected Flowtime, LVET= left ventricular ejection time,

T_{RR} = R-R Intervall

Das Herzzeitvolumen CO ergibt sich dann aus der Multiplikation des Schlagvolumens SV_{TEB} mit der Herzfrequenz HR [30].

$$CO = SV_{TEB} \times HR$$

Formel zur Berechnung des Herzzeitvolumens CO, SV_{TEB} = Schlagvolumen, HR= Herzfrequenz

Weiterhin kann der ICON Heartmonitor die Flüssigkeitsmenge im Thorax bestimmen. Der TFC-Wert (Thoracic Fluid Component) berechnet sich anhand der thorakalen Grundimpedanz Z_0 und verändert sich mit der Gesamtflüssigkeitsmenge im Thorax. Bei einer Volumenzunahme erfolgt eine Abnahme des TFC-Werts, der dimensionslos dargestellt wird und nur relative Veränderungen der Flüssigkeitsmenge anzeigt [36].

1.8. Transonic® Hemodialysis Flow-QC® Monitor HD03

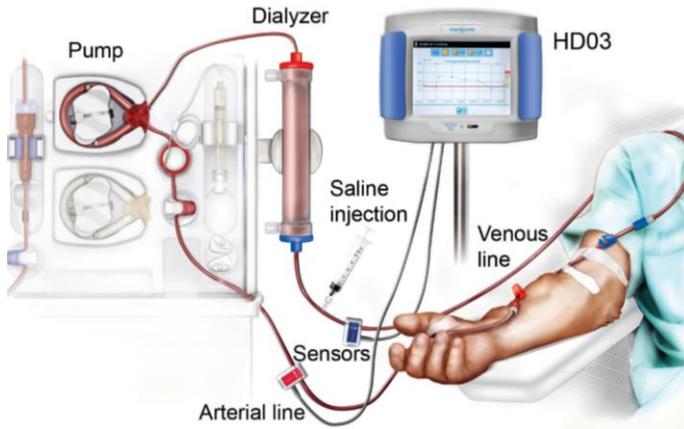


Abbildung 7- Schematische Darstellung des Messaufbaus mit dem Transonic® Hemodialysis Flow-QC® Monitor HD03 [37]

Der HD 03 Hemodialysis Monitor der Firma Transonic, Ithaca, USA, misst anhand des Prinzips der Ultraschalldilution das Herzzeitvolumen, den Shuntfluss und die Rezirkulation im Shunt. Dilutionsmethoden zur Messung des Herzzeitvolumens basieren auf dem Prinzip der Massenerhaltung, das besagt, dass die gesamte Menge eines in den Blutstrom applizierten Indikators nicht im Körper verloren geht, sondern an einem stromabwärtsgelegenen Punkt im Gefäßsystem vollständig wieder detektiert werden kann. Dadurch ist es möglich, dass die Verdünnung des Blutes durch den Indikator nach der Bolusapplikation über die Zeit aufgezeichnet werden kann [38].

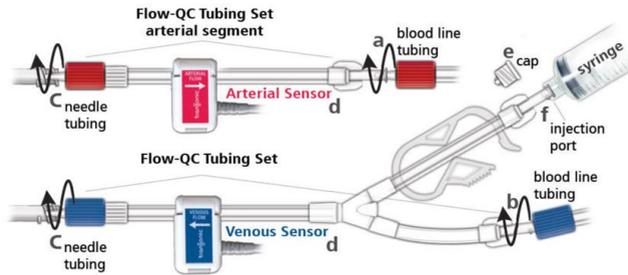


Abbildung 8- Darstellung des Flow QC Tubing Set im Detail mit venösem Zuspritzstutzen [37]

Als Indikator wird beim Transonic HD 03 Monitor 0,9% Kochsalzlösung verwendet, die von Ultraschallsensoren, die am venösen und arteriellen Dialyseschlauchsystem angebracht sind, aufgezeichnet werden. Ultraschall breitet sich im Blut abhängig von der Proteinkonzentration mit einer Geschwindigkeit von 1560 bis 1590 ms^{-1} aus. Die Applikation des Indikators hat eine Verdünnung der Bluteiweisse zur Folge und eine dadurch veränderte Schalleitgeschwindigkeit [39] [39]. Zur Bestimmung des Herzzeitvolumens muss ein 0,9% NaCl Bolus am venösen Zuspritzstutzen appliziert werden, der zuerst am venösen Ultraschallsensor und nach Durchfluss durch den Körper und Durchmischung im Herzen zum Teil am arteriellen Ultraschallsensor detektiert werden kann [40].

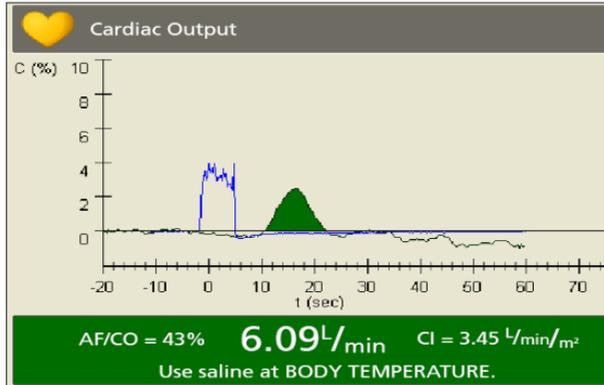


Abbildung 9- Darstellung der Verdünnungskurve des Herzzeitvolumens im Transonic® Hemodialysis Flow-QC® Monitor HD03[40]. Der erste Ausschlag der Kurve entspricht der Applikation des Bolus; Der zweite Ausschlag entspricht der Detektion der Verdünnung.

Aus der aufgezeichneten Dilutionskurve erfolgt die Bestimmung des Herzzeitvolumens mit der *Stewart-Hamilton Gleichung* [41]:

$$CO = \frac{V_{Bolus}}{\int C_{Bolus}(t)dt}$$

Steward-Hamilton-Gleichung zur Berechnung des Herzzeitvolumens

Das Herzzeitvolumen entspricht dann dem Volumen des Bolus (V_{Bolus}) dividiert durch die Fläche der Dilutionskurve ($\int C_{Bolus}(t)dt$) [42].

Als Rezirkulation wird der Anteil des Blutes bezeichnet, der nach Rückfluss aus dem Dialyseschlauchsystem in den Shunt direkt von der arteriellen Punktionskanüle wieder angesaugt wird und somit

nur im Shunt und Dialyseschlauchsystem verbleibt. Zur Bestimmung wird ein Bolus von 0,9% NaCl Lösung in die venöse Blasenfalle appliziert. Beim Durchfluss durch den venösen Sensor wird die Dilutionskurve zur Nullwertbestimmung erfasst und über 60 Sekunden jede mögliche Dilutionsänderung am arteriellen Sensor als Zeichen einer Rezirkulation registriert [43]. Um verlässliche Werte für die Messung des Herzzeitvolumens zu erhalten, sollte die Rezirkulation 0% betragen[43].

Zur Messung des Shuntfluss müssen die Leitungspositionen der arteriellen und venösen Punktionskanüle vertauscht werden, um eine optimale Durchmischung des Indikators im Shunt zu erreichen. Für die optimale Durchmischung des Indikators im Shunt ist mindestens eine Blutpumpengeschwindigkeit von 200 ml/min erforderlich. Nach der Applikation des NaCl Bolus wird die Verdünnung zuerst am venösen Sensor registriert. Die Durchmischung von Blut und Indikator wird im Anschluss am arteriellen Sensor aufgezeichnet. Der Shuntfluss wird anhand folgender Formel berechnet.

$$\text{Shuntfluss} = \text{Blutpumpenfluss} * \left[\left(\frac{AUC_{\text{venös}}}{AUC_{\text{gemischt}}} \right) - 1 \right]$$

*Formel zur Berechnung des Shuntfluss,
AUC= Area under the curve entspricht dem Integral der Dilutionskurve*

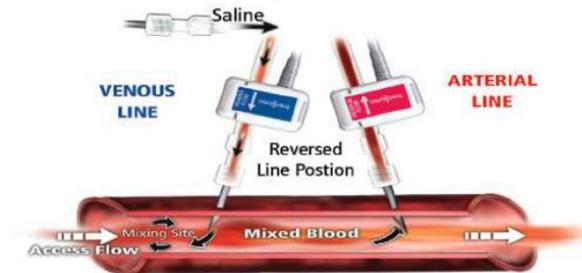


Abbildung 10- Schematische Darstellung der vertauschten Leitungspositionen zur Shuntflussmessung

1.9. Bioimpedanzspektroskopie zur Bestimmung der Überwässerung

Der Bodycomposition Monitor (BCM) der Firma Fresenius Medical Care Deutschland GmbH misst anhand des Prinzips der Bioimpedanzspektroskopie die Verteilung von Flüssigkeit im Körper. Im Gegensatz zu anderen Bioimpedanzmessverfahren wird dabei der elektrische Widerstand des Körpergewebes mit 50 verschiedenen Frequenzen zwischen 5 bis 1000 kHz bestimmt. Das Gesamtkörperwasser (Total Body Water, TBW) und das Volumen im Extrazellulärraum können unterschieden werden, da hochfrequente Messströme den Körper ungehindert durchdringen, wohingegen niederfrequente Messströme, die Zellmembran nicht durchdringen können und nur im extrazellulären Raum fließen. Die vom BCM Gerät ausgegebenen Werte werden anhand von zwei unterschiedlichen physiologischen Modellen berechnet, nämlich dem Volumenmodell und dem Body Composition Modell [44].

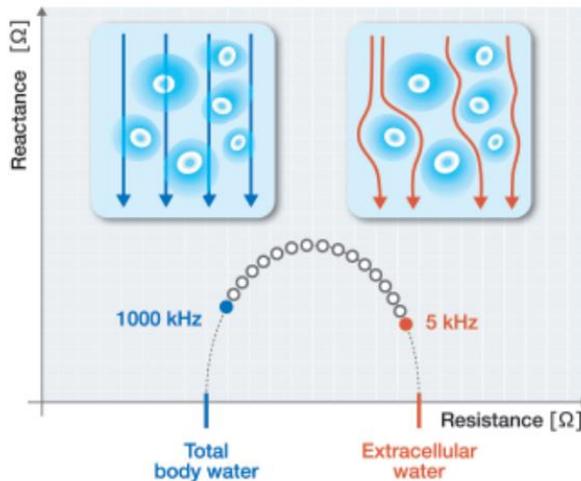


Abbildung 11- Frequenzabhängiger Fluss der Messströme; Hochfrequente Messströme (Blau) durchdringen den Körper ungehindert; Niedrigfrequente Messströme (Rot) durchfließen nur den Extrazellulärraum [45]

Anhand des Volumenmodells werden TBW, ECW und ICW aus den mittels Bioimpedanzspektroskopie gemessenen Widerständen, der Körpergröße, des Körpergewichts, der Körperdichte (1,05 kg/l), einem extrazellulär spezifischem Widerstand und einem intrazellulär spezifischem Widerstand berechnet. Der extrazellulär spezifische Widerstand beträgt für Frauen 39 Ωcm und für Männer 40,5 Ωcm . Und der intrazelluläre spezifische Widerstand beträgt für Frauen 264,9 Ωcm und für Männer: 273,9 Ωcm . Des Weiteren gehen Korrekturfaktoren ein, die die relativen Proportionen von Arm, Bein, Körperstamm und Körpergröße, sowie den Bodymassindex berücksichtigen [46].

Anhand des Body Composition Modells oder Körperzusammensetzungsmodells werden die Überwässerung (Overhydration, OH) die Fettgewebsmasse (Adipose Tissue Mass, ATM) und die Magergewebsmasse (Lean Tissue Mass, LTM) berechnet. Dazu wurden bei gesunden Probanden fixe Hydratationskonstanten von normal hydriertem Fett- und Magergewebsmasse ermittelt. Die Summe aus normal hydrierter Fettgewebsmasse und normal hydrierter Magergewebsmasse und dem überschüssigen Flüssigkeitsvolumen (OH) ergibt die Gesamtkörpermasse. Die verschiedenen Verhältnisse von ECW zu ICW in normal hydrierter Fettgewebsmasse im Vergleich zu normal hydrierter Magergewebsmasse werden bei der Berechnung von OH, ATM und LTM

berücksichtigt. Ebenso dienen die unterschiedlichen Verhältnisse von intrazellulärem zu extrazellulärem Wassergehalt zur Berechnung der Größe der Kompartimente. Normal hydrierte Fettgewebsmasse ergab bei der Untersuchung an gesunden Probanden einen deutlich niedrigeren Wassergehalt und ein höheres ECW zu ICW Verhältnis im Gegensatz zu normal hydrierter Magergewebsmasse [47].

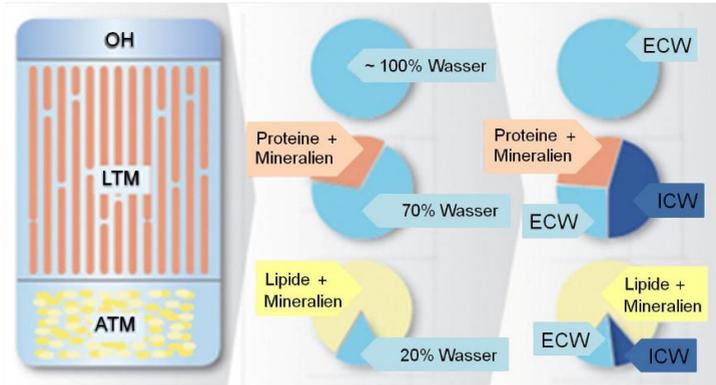


Abbildung 12- Body Composition Model[44];
 Nach dem Körperzusammensetzungsmodell entspricht die Gesamtkörpermasse TBW der Summe aus ATM, LTM und OH. Überschüssige Flüssigkeit befindet sich zum größten Teil extrazellulär. Bei normalem Hydratationszustand enthält LTM Proteine, Mineralien und circa 70% Wasser (hauptsächlich intrazellulär). ATM enthält neben Lipiden und Mineralien circa 20% Wasser (hauptsächlich extrazellulär) [44].

1.10. Zielsetzung der Studie

Ziel dieser Studie war es die nicht-invasive, kontinuierliche Elektrische Kardiometrie mit dem bisherigen invasiven Standardverfahren (Transonic HD 03 Monitor) zur Messung des Herzzeitvolumens bei chronischen Hämodialysepatienten auf prinzipielle Übereinstimmung zu überprüfen. Da die Electrical Cardiometry auf einem anderen Berechnungsalgorithmus als ältere Bioimpedanzmethoden beruht, sind diese nicht vergleichbar und erfordern weitere Vergleichsstudien. Die Vorteile der Electrical Cardiometry sind eine kontinuierliche und nicht-invasive Messung, die untersucherunabhängige Ergebnisse liefert.

Als weiterer Studienansatz wurde untersucht, ob die Aufzeichnung eines Wertes für die Überwässerung (Thoracic Fluid Component/ TFC) mit dem ICON Heartmonitor mit der am Dialysegerät eingestellten Ultrafiltration und der mit dem Body Composition Monitor bestimmten Überwässerung übereinstimmt.

2. Material und Methoden

2.1. Studienpopulation

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen geprüft und unter der Projektnummer 277/2016MPG23 genehmigt. In der Zeit vom 08.08.2016 bis 28.03.2018 wurden 56 Dialysepatienten auf der Hämodialysestation der Medizinischen Klinik IV des Universitätsklinikums Tübingen (UKT) rekrutiert. Alle Patienten wurden über die Studie aufgeklärt und gaben vorab ihre schriftliche Zustimmung. Das Patientenkollektiv setzte sich aus chronischen Hämodialysepatienten der teilstationären Hämodialysestation des UKT und Patienten von auswärtigen Dialysezentren, die sich temporär am Universitätsklinikum Tübingen befanden, zusammen.

Die Einschlusskriterien zur Studienteilnahme waren die Indikation zur chronischen Hämodialyse, ein Shunt als Dialysezugang, ein Sinusrhythmus im Elektrokardiogramm, sowie die Einverständniserklärung des Patienten. Ausschlusskriterien waren Herzrhythmusstörungen wie zum Beispiel Vorhofflimmern, ein Herzschrittmacher, sowie ein Vorhofkatheter als Dialysezugang.

Der Einschluss erfolgte ohne Berücksichtigung der Grunderkrankung, Nebenerkrankung, Dialyseart und Dialysedauer. Jedoch wurde darauf geachtet, dass anamnestisch eine komplikationslose Hämodialysebehandlung gegeben war. In zwei Fällen musste die Untersuchung bei instabilen Kreislaufverhältnissen während der Dialyse abgebrochen werden.

2.2. Studienablauf

Die Untersuchung erfolgte an regulär geplanten Dialysetagen der Studienteilnehmer. Die Studienteilnehmer wurden an der Fresenius 5008 dialysiert. Vor Beginn wurden Spritzen zur Dilution des Blutes mit isotoner Kochsalzlösung für die Messung mit dem Transonic HD 03 Monitor vorbereitet und in der zugehörigen Thermobox auf 37°C erwärmt. Bei Eintreffen der Patienten wurden Größe, Anfangsgewicht vor der aktuellen Dialysebehandlung, Blutdruck und Herzfrequenz bestimmt. Nachdem eine adäquater Ruhephase der Patienten im Bett oder Stuhl eingehalten wurde, erfolgte prä-dialytisch die Messung mit dem BCM- Gerät. Danach wurde die Dialysebehandlung gemäß Anordnung des behandelnden Arztes gestartet. Zwischen das Schlauchsystem des Dialysegerätes und die Punktionsnadeln wurde das Flow QC Tubing Set von Transonic geschlossen, das über einen Zuspritzstutzen für die Messung des Herzzeitvolumens verfügt und das auf das Transonic Messsystem abgestimmt ist. Im Anschluss wurden die Elektroden des ICON Monitors auf den Patienten geklebt und die Ultraschallsensoren des Transonic Messgeräts an das Flow QC Tubing Set angebracht. Hierzu wurde ein Kontaktgel auf die Sensoren aufgebracht um eine optimale Schallleitung zwischen Sensor und Schlauchsystem zu ermöglichen. Wenige Minuten nach Dialysebeginn, erfolgte die erste Herzzeitvolumenmessung mit dem Transonic Monitor. Gleichzeitig wurden die Werte am ICON Heartmonitor erhoben. Am ersten Messzeitpunkt wurde die Transonic Herzzeitvolumenmessung

insgesamt dreimal durchgeführt, um die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse zu untersuchen. Die zweite HZV Messung erfolgte zur Halbzeit der Dialyse. Ebenso wurden zu Halbzeit der Shuntfluss und die Rezirkulation gemessen, sowie eine Blutprobe entnommen. Die dritte und letzte Messung des HZV erfolgte 15 min vor Ende der Dialysebehandlung. Danach wurden das ICON und Transonic System wieder abgebaut, so dass es zu keinen zeitlichen Verzögerungen für die Patienten kam.

2.3. Messungen ICON

Bei der Messung der Patienten mit dem ICON Heartmonitor wurden zuerst die Patientencharakteristika wie Geschlecht, Größe, Gewicht, Alter, Patientennummer und die mit dem Dialysegerät gemessenen Blutdruckwerte eingegeben. Die Elektroden wurden gemäß Herstellerangaben angebracht (siehe Abbildung 5 - Elektrodenpostion). Es wurde streng auf eine Vermeidung von Interferenzen durch andere elektronische Geräte geachtet. Insbesondere, dass keine Überkreuzung mit Kopfhörerkabeln oder Bett-/ Stuhlfernbedienung vorlag. Erst nach Etablierung einer charakteristischen Signalkurve sowie einer adäquaten Signalstärke erfolgte die Messung (Siehe Abbildung 6 - Signalkurve). Bei Signalproblemen, Signalinterferenzmeldungen oder ganz fehlendem Signal wurde das Bett oder Stuhl, sowie Kopfhörer ausgesteckt, was immer zur Problemlösung führte. Es konnte in Raum 1 der Dialysestation beobachtet werden, dass der ICON Heartmonitor durch das eigene Netzteil gestört wurde und

kein Messsignal ableitbar war. Nach dem Wechsel zum Akkubetrieb und Diskonnektieren des Patientenstuhls war eine fehlerfreie Messung möglich. Das Problem wurde auf die Steckdosen in dem Zimmer zurückgeführt, die die Messung durch Interferenz gestört haben. Das Problem trat in anderen Räumen nicht auf.

Die ICON-Messwerte wurden zeitgleich zu den Messzeitpunkten der Transonic-Messung am Anfang, in der Mitte und am Ende der Dialyse bestimmt. CO, CI, HR und SVRI wurden in das Messprotokoll zu den zuvor genannten Zeitpunkten übertragen. Die weiteren vom ICON Heartmonitor gemessenen Werte wurden im Nachhinein aus dem internen Speicher ausgelesen.

2.4. Messungen Transonic

Circa 30 bis 40 min vor der ersten Messung mit dem Transonic HD 03 Monitor wurden mehrere 30ml Spritzen mit isotoner Kochsalzlösung vorbereitet und in die zugehörige Thermobox (Transonic Saline Warmer) zum Aufwärmen auf Körpertemperatur (33 bis 38°C) gelegt. Im Transonic HD 03 Monitor wurde der Patient über das drucksensitive Display eingespeichert und ausgewählt. Als Adapterstück wurde das Flow QC ADT 1010 als verwendete Variante aus mehreren Möglichkeiten am Monitor ausgewählt. Am nun messbereiten Transonic HD 03 Monitor konnte jetzt zwischen den einzelnen zu messenden Parametern ausgewählt werden, die im Folgenden beschrieben sind [37].

2.4.1. Herzzeitvolumen

Zur Messung des Herzzeitvolumens wurde auf dem Display Cardiac Output ausgewählt. Danach musste bei der ersten Messung des Patienten die Körpergröße und das Körpergewicht sowie die Dauer der Dialysebehandlung eingespeichert werden. Weiterhin wurden bei jeder Messung die mittels Dialysegerät Fresenius 5008 CorDiax gemessenen Werte von Blutdruck und Puls eingegeben. Nach Werteeingabe wurden die Parameter Blutfluss und Druckgrenzen am Dialysegerät nach Maßgabe von Transonic auf 200 ml/min und maximale venöse Druckgrenzen von 200 mmHg erweitert. Anschließend erfolgte die Entnahme der erwärmten 30 ml Spritze mit isotoner Kochsalzlösung aus dem Wärmebeutel. Nachdem auf dem Monitor ein grünes Signal erschien, wurde die Kochsalzlösung innerhalb von 5 bis 7 Sekunden gleichmäßig in den venösen Zuspritzstutzen des Flow QC Systems eingespritzt. Die dadurch erfolgte Verdünnung des Blutes im venösen Schenkel wurde vom dortigen Sensor registriert und die Messung wurde gestartet. Nach circa einer Minute wurde das Ergebnis am Monitor als Zahlenwert und Graphik angezeigt. Die Werte wurden im Messprotokoll vermerkt, nachdem der Wert und die Graphik (Siehe Abbildung 9 Transonic Dilutionskurve) auf Plausibilität überprüft wurden und keine Fehlermeldung erschien.

Nach der Messung wurden die Blutpumpe und die Alarmgrenzen wieder auf den ursprünglichen Wert zurückgestellt.

2.4.2. Rezirkulation

Nach Anwahl der Rezirkulationsmessung am Transonic HD 03 Monitor *wurden* die Einstellung für den Blutfluss falls notwendig auf Werte zwischen 250 und 300 ml/min eingestellt. In den meisten Fällen musste keine Änderung vorgenommen werden, da der Blutfluss sich gemäß Anordnung in diesem Bereich befunden hatte. Nach signalisierter Messfreigabe durch den Transonic-Monitor, wurden 10 ml isotone Kochsalzlösung über 3 bis 4 Sekunden in die venöse Blasenfalle injiziert. Die Messung startete sobald der venöse Sensor die Verdünnung detektiert hatte. Gleichzeitig wurde durch den arteriellen Sensor detektiert, ob es auch in diesem zu einer Verdünnung, im Sinne einer Rezirkulation kommt. Nach circa einer Minute wurde das Ergebnis in Prozent und der zugehörige Graph am Monitor angezeigt.

Bei einer Rezirkulation von Blut im Shunt war es nicht möglich das Herzzeitvolumen über die Volumendilution korrekt zu bestimmen.

2.4.3. Shuntfluss

Nach Anwahl der Shuntflussmessung „Access Flow“ im Menü des Transonic-Monitor erfolgte die kurzfristige Umstellung des Dialysekreislaufs nach Angaben des Herstellers. Hierzu müssen die arterielle und venöse Leitungsposition vertauscht werden. Die Blutpumpe wurde für den Wechsel gestoppt. Die arterielle

Schlauchleitung wurde an die venöse Punktionskanüle angeschlossen und die venöse Schlauchleitung an die arterielle Punktionskanüle. Beim Tauschen der Leitungspositionen wurde auf ein steriles Vorgehen geachtet. Weiterhin erfolgte die Anpassung nach Monitoraufforderung, des Blutflusses zwischen 250 und 300 ml/min, falls nicht bereits gegeben. Das Tauschen der Leitungspositionen wurde bestätigt und es folgte ein kurzes Intervall, bis ein stabiler Blutfluss erreicht war. Nachdem auf dem Monitor ein grünes Signal erschien, wurden ebenfalls 10 ml isotone Kochsalzlösung über 3 bis 4 Sekunden in die venöse Blasenfalle injiziert, die nach Passieren des Sensors die Messung startete. Nach circa einer Minute wurde das Ergebnis in ml/min am Monitor mit dem zugehörigen Graphen angezeigt und in das Messprotokoll übernommen.

2.5. Messungen BCM

Die Messung mit dem BCM Gerät erfolgte, bevor die chronischen Dialysepatienten zur Durchführung der Dialyse punktiert und angeschlossen wurden. An Patientendaten wurden Geschlecht, Alter, Größe, aktuelles Gewicht und der mittels Dialysegerät gemessene Blutdruck eingegeben. Sämtliche metallischen Gegenstände wie Gürtel, Schlüsselbund oder Mobiltelefon wurden vom Patienten entfernt, um die Messung nicht zu beeinflussen. Bei Patienten, die zu Fuß gekommen waren, wurde darauf geachtet, dass die Patienten vor der Messung einige Zeit ruhig lagen oder saßen, um eine Messung in Ruhe zu gewährleisten. Die

Messelektroden wurden an Hand- und Fußrücken derjenigen Körperseite, an der kein Shunt ist, im Abstand von mindestens 3 cm angebracht und mit dem BCM Gerät verbunden. Wobei der rote Stecker des Messgerätes mit der distalen Elektrode und der schwarze Stecker mit der proximalen Elektrode verbunden wurde [Abb. 13]. Die Hautareale wurden zuvor mit Hautdesinfektionsmittel gereinigt, um eine optimale Haftung zu garantieren. Während der Messung war es wichtig, dass der Patient ruhig liegt und keinen Kontakt zum Bett hat, des Weiteren wurde darauf geachtet, dass sich Arm und Rumpf sowie die Oberschenkelinnenseiten nicht berühren. Es wurden nur Messergebnisse verwendet, bei denen der Qualitätsindex, der vom BCM Gerät ausgegeben wird über 90% lag. Da vorhergehende Arbeiten mit dem BCM Gerät in unserer Sektion zuverlässig reproduzierbare Messergebnisse lieferten wurde nur eine Messung pro Patient durchgeführt.

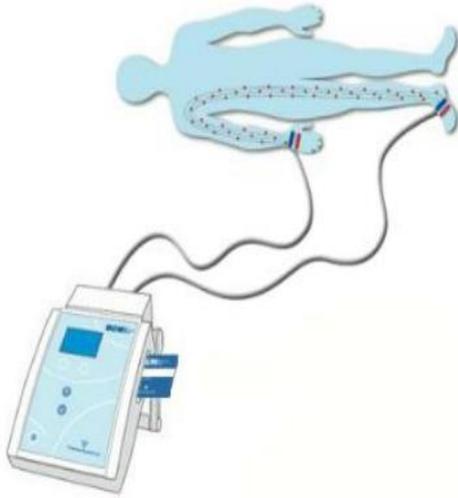


Abbildung 13- Messaufbau des Body Composititon Monitor [45]

2.6. Blutdruck und Herzfrequenz

Die Herzfrequenz und der Blutdruck wurden mit dem Dialysegerät Fresenius CorDiax 5008 erhoben. Diese Werte fließen in die Messungen des Transsonic HD 03 mit ein.

Zur nachträglichen Auswertung wurden die Blutdruckwerte aus den Dialyseprotollen entnommen und den drei Messzeitpunkten zugeordnet. Die händische Notierung wurde in den Dialyseprotokollen mittels zwei Pfeilen, die durch einen Strich verbunden werden, für den systolischen und diastolischen Blutdruckwert durchgeführt. Diese Art der Notierung unterliegt einer gewissen Ungenauigkeit, daher wurde bei den Wertepaaren

die letzte Stelle auf 0 oder 5 gerundet. Zur besseren statistischen Auswertung wurde der arterielle Mitteldruck näherungsweise anhand folgender Formel berechnet:

$$MAP = (2 * Diastole + Systole)/3$$

Formel zur Berechnung des arteriellen Mitteldruck (MAP)

2.7. Laborchemische Untersuchungen

Für die laborchemischen Untersuchungen wurde Blut aus dem Dialysekreislauf entnommen und eine Blutprobe in einem EDTA Röhrchen und in einem Lithium-Heparin Röhrchen zur Analyse in das Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen gesendet. Das Blutbild wurde am Sysmex XN 9000 Hämatologie System der Firma Sysmex, Norderstedt, Deutschland bestimmt. Die Hämoglobinkonzentrationsbestimmung erfolgte mit der SLS-Hämoglobinmethode. Das C-reaktive Protein wurde anhand eines latexverstärkten immunoturbidimetrischen Assays am ADVIA 1200 System der Firma Siemens-Healthineers bestimmt. Das NT-proBNP wurde mittels eines Zweiphasen-Sandwich-Immunoassays am ADVIA Centaur XPT der Firma Siemens Healthineers gemessen [48].

2.8. Statistik

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm *JPM Statistical Discovery* der Firma SAS in den Versionen 14.02.0, 15.0.0 und 16.0.0. Zur Analyse der Daten wurden Methoden aus der deskriptiven und aus der schließenden Statistik verwendet. Zunächst wurde für die einzelnen Werte das Skalenniveau bestimmt (nominal oder stetig) und die Daten auf Normalverteilung überprüft. Bei fehlender Normalverteilung wurde versucht, die Daten durch logarithmieren zur Basis 10 in eine Normalverteilung zu überführen, dies wurde gesondert angegeben. Bei Verteilungen wurden normalverteilte Daten mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Für nicht normalverteilte Daten erfolgte die Angabe von Median und 25% und 75% -Quartilen.

Es wurden drei Messzeitpunkte am Anfang, in der Mitte und am Ende der Dialysebehandlung für die Auswertung der absoluten Messwerte definiert. Für die Auswertung der Veränderung zwischen den drei Messpunkten wurden drei Trends definiert. Im Folgenden sind die Auswertungszeitpunkte und Auswertungsintervalle über die Dauer der Dialysebehandlung graphisch dargestellt:

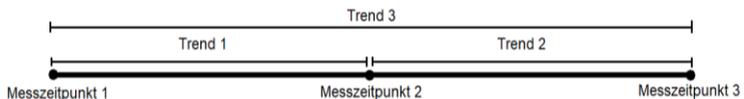


Abbildung 14- Graphische Darstellung der Auswertungszeitpunkte und Auswertungsintervalle über den Verlauf der Dialysesitzung

Zum Vergleich ob eine Veränderung der absoluten Messwerte zwischen den einzelnen Zeitpunkten stattgefunden hat wurde bei Normalverteilung ein gepaarter T-Test durchgeführt. Bei fehlender Normalverteilung erfolgte der Vergleich im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. Das Signifikanzniveau wurde auf $p=0,05$ festgelegt.

Die Messergebnisse für Untersuchungen zur Messung des Herzzeitvolumens wurden in der Literatur uneinheitlich statistisch ausgewertet. Die Angabe der Ergebnisse für die absoluten Messwerte erfolgt anhand einer Empfehlung aus einer Metaanalyse zur statistischen Auswertung von Studien zum Vergleich von Messmethoden für das Herzzeitvolumen von Critchley et al. 1999, [49].

Der Vergleich der absoluten Messwerte erfolgte in einem Bland-Altman-Diagramm. Dabei werden für die einzelnen Datenpaare der Durchschnitt der beiden Messmethoden auf der x-Achse und die Differenz der beiden Messmethoden auf der y-Achse aufgetragen. Die Differenz der Messmethoden wird auch als Bias bezeichnet und wurde auf Normalverteilung mittels Shapiro Wilk Test überprüft. Die Limits of Agreement (LoA) wurden aus dem $\text{Bias} \pm 1,96 \cdot \text{Standardabweichung}$ berechnet und auf der y-Achse eingezeichnet. Daher befinden sich im Intervall zwischen dem oberen Limit of Agreement (upper LoA) und dem unteren Limit of Agreement (lower LoA) 95% der Datenpaare [50]. Die Limits of Agreement werden gemäß einer Empfehlung von Tibballs et al. auch als prozentuale Abweichung des durchschnittlichen Werts

der Referenzmethode, in diesem Fall der Messung mit dem Transonic HD 03 Monitor, angegeben [51]. Bei den Werten für das um den Shuntfluss korrigierte Herzzeitvolumen wurde im Nenner entsprechend der Mittelwert des korrigierten Herzzeitvolumens, das mit dem Transonic HD Monitor erhoben wurde verwendet.

$$\text{prozentuales LoA} = \frac{\text{LoA} * 100}{\text{Mittelwert}_{\text{Transonicmessung}}}$$

Formel zur Berechnung der prozentualen Limits of Agreement (LoA)

Die Verwendung von Korrelationen zur Beurteilung der Austauschbarkeit von zwei Methoden zur Messung des Herzzeitvolumens ist nicht mehr aktuell. Von J. Martin Bland und Douglas G. Altman konnte gezeigt werden, dass die Analyse der Abweichungen zwischen zwei Messmethoden aussagekräftiger ist als die Analyse der Übereinstimmungen [50]. Denn im Vergleich von zwei Messmethoden, die ein und dieselbe Variable bestimmen besteht immer eine gewisse Korrelation. Bei der Kalibrierung einer Messmethode ist der tatsächliche Messwert bekannt und es kann mittels Korrelation angegeben werden in wie weit der Wert der neuen Methode mit dem tatsächlichen Wert übereinstimmt. Bei der Bestimmung von physiologischen Größen wie dem Herzzeitvolumen ist der tatsächliche Wert allerdings nicht bekannt und die Referenzmethode unterliegt selbst einer Fehlerabweichung, die zum Beispiel bei der Thermodilutionsmethode bei einer einzelnen Messung bis zu 22 %

betragen kann [49, 50]. Bei einer genauen Betrachtung der Ergebnisse eines Methodenvergleichs konnte selbst bei einer sehr guten Korrelation nicht immer eine Antwort auf die Frage nach einer Austauschbarkeit der Methoden im klinischen Alltag gegeben werden. Weiterhin erlaubt die Betrachtung der Abweichungen dem Untersucher klinisch akzeptable Grenzen festzulegen, nach denen die neue Methode als gleichwertig und austauschbar anzusehen ist. Daher ist die Analyse der Differenzen einer klassischen Korrelationsanalyse zu bevorzugen [50].

Um einen Vergleich mit älteren Studien zu ermöglichen, wurden dennoch Korrelationen berechnet. Zum einen wurde der r^2 -Wert für die lineare Regression bestimmt und zum anderen der r-Wert als Pearson Korrelationskoeffizient. Für nicht-normalverteilte Daten wurde das Spearman'sche Rho zur Beurteilung der Korrelation berechnet.

Des Weiteren wurde ein prozentualer Fehler gemäß der Empfehlung von Stetz et al. anhand folgender Formel berechnet [52]:

$$\text{prozentualer Fehler} = \frac{HZV_{ICON} - HZV_{Transonic}}{0,5 * (HZV_{ICON} + HZV_{Transonic})} * 100$$

Formel zur Bestimmung des prozentualen Fehlers

Die Darstellung der Messwerte im Trend erfolgte bei fehlender Normalverteilung grafisch in einem Polardiagramm gemäß den

Empfehlungen von Critchley et al 2010. Für normalverteilte Werte wurde zusätzlich die Auswertung im Bland-Altman-Diagramm durchgeführt.

Zur Erstellung des Polardiagramms wurden die Messwerte in Polarkoordinaten gemäß der Anleitung von Critchley et al. 2010 mit Microsoft Excel 2016 überführt. Dazu wurde als Radius der Durchschnitt der beiden Trendwerte definiert und als Winkel Theta (ϑ) die Übereinstimmung der beiden Messwerte. Aus den Polarkoordinaten wurden anschließend Graphiken mit dem Programm SigmaPlot Version 14.0 erstellt. Im folgenden Diagramm ist eine Überlagerung des kartesischen

Koordinatensystems mit dem Polarkoordinatensystem in klassischer Weise zum Verständnis zu sehen.

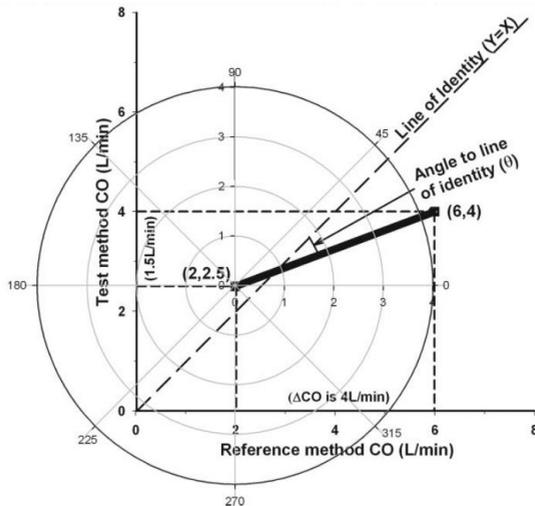


Abbildung 15– Überlagerung der Datenpunkte im kartesischen Koordinatensystem und im Polarkoordinatensystem in klassischer Weise zum Verständnis. Auf der X-Achse ist die Referenzmethode aufgetragen und auf der Y-Achse, die zu testende Methode. Das Polardiagramm wurde willkürlich bei (2;2,5) zentriert. Wenn x gleich y entspricht besteht eine 100-prozentige Übereinstimmung der beiden Methoden. Der Winkel Theta (ϑ) gibt die Abweichung von der Referenzmethode an. Die Strecke gibt den durchschnittlichen Messwert an, sodass ein variierender Fehler bei unterschiedlich hohen Messwerten beurteilt werden kann [53].

In der Darstellung erfolgte jedoch eine Rotation oder Verschiebung um 45°, sodass Werte auf der Achse von 0° bis 180° eine Übereinstimmung von 100% anzeigen, wohingegen Werte, die

sich auf der vertikalen Achse befinden, keine Übereinstimmung zeigen [53]. Im folgenden Diagramm sind Beispiele für gute, akzeptable und schwache Übereinstimmung gezeigt.

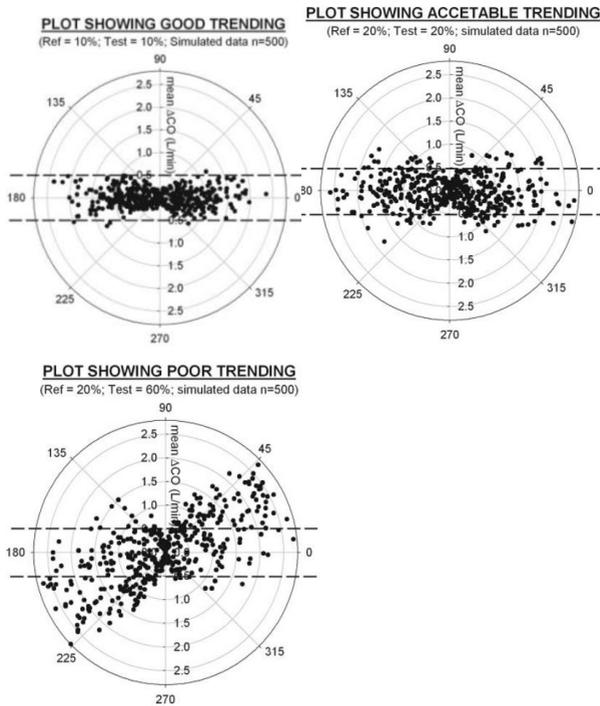


Abbildung 16 – Beispielhafte Darstellung der Übereinstimmung in Polardiagramm. Links: gute Übereinstimmung, Mitte: akzeptable Übereinstimmung, Rechts: schwache Übereinstimmung [53].

Weiterhin wurde für das Herzzeitvolumen ein allgemeiner Mittelwert von 5 l/min und für den Herzindex ein Mittelwert von 3 (l/min)/m² definiert. Zur Berechnung der Anzahl der Werte in einem

Intervall von $\pm 10\%$, $\pm 20\%$ und $\pm 30\%$, wurde der Abstand der Datenpunkte zur horizontalen Achse mit folgender Formel berechnet:

$$\text{Abstand} = \sin \vartheta * \text{mean } \Delta \text{HZV}$$

Formel zur Berechnung des Abstands zur horizontalen Achse, mean Δ HZV = Durchschnitt der Veränderung der Messwerte im Trend

Die Werte für den Abstand wurden anschließend in der Statistiksoftware *JMP Statistical Discovery* ausgewertet.

Als weiterer Vergleich der Messwerte im Trend erfolgte eine Konkordanzanalyse mit Ausschlusszonen. Die dem Prinzip der Analyse im Vier-Quadrantenplot entspricht. Dazu wurden sehr kleine Werte im Bereich von $\pm 10\%$ ausgeschlossen. Für das Herzzeitvolumen bedeutet dies einen Ausschluss der Werte von - 0,5 bis 0,5 l/min und für den Herzindex einen Ausschluss der Werte von -0,3 bis 0,3 (l/min)/m². Diese sehr kleinen Veränderungen können sich innerhalb der Fehlerwahrscheinlichkeit der jeweiligen Methode befinden und können als Hintergrundrauschen bezeichnet werden. Das bedeutet, dass eine geringe Veränderung des Messwertes über die Zeit nicht sicher als tatsächliche Veränderung erkannt werden kann. Sondern, dass diese Veränderung mit großer Wahrscheinlichkeit auf einer Messabweichung innerhalb der Fehlerwahrscheinlichkeit der jeweiligen Methode beruht. Die verbleibenden Werte wurden danach auf Übereinstimmung geprüft [53].

Da durch die Erstellung von Ausschlusszonen, die eine Abweichung innerhalb der jeweiligen Fehlerwahrscheinlichkeit zeigen, sehr viele Datenpunkte ausgeschlossen wurden, wurde auf eine grafische Darstellung verzichtet.

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristika

In die klinische Studie konnten 56 Probanden eingeschlossen werden. Im Folgenden sind die Patientencharakteristika und ausgewählte klinische Daten dargestellt [Tab.1]:

Parameter	
Geschlechterverteilung	19/37 (33%;66%) weiblich/männlich
Medianes Alter* [Jahren]	65,5 (57;77)
Größe [cm]	170 (\pm 9)
Gewicht [kg]	76 (\pm 16)
Bodymassindex*	26 (22; 29)
Renale Vorerkrankungen	
Diabetische Nephropathie	5 (8,9%)
Glomerulonephritis	5 (8,9%)
Hypertensive Nephropathie	4 (7,14%)
Polyzystische Nierenerkrankung	4 (7,14%)
unbekannt	38 (67,86%)
Kardiale Vorerkrankungen	
Koronare Herzerkrankung	7 (12,5%)
Herzklappenerkrankung	9 (16,07%)
Dialyseverfahren	26/25 (49%; 51%) HDF/HD
Dialysezugang	
Seite	8/42 (16%;84%) rechts/links
Lage	12/17 (41%;59%) Oberarm/Unterarm
Zeit an der Dialyse* [Jahren]	3,1 (1,1;6,3)
Harnstoff-Verteilungsvolumen [Liter]	33 (\pm 6,8) Median/ Quantile 33 (29;37)
Restausscheidung* [Liter]	0,6 (0,1; 1,15)

*Tabelle 1- Patientencharakteristika. Erklärung: absoluter Wert und relative Verteilung in Prozent in Klammern; Angabe der mit **

gekennzeichneten Werte: Median (25% Quartil; 75% Quartil) bei fehlender Normalverteilung, ansonsten Mittelwert (\pm Standardabweichung). Abkürzung: HD= Hämodialyse, HDF= Hämodiafiltration.

Die Geschlechterverteilung mit 66 % männlichen Patienten entstand zufällig. Bei den Angaben zur Dialyseart und zum Dialysezugang zeigten sich in der nachträglichen Auswertung fehlende Daten, die leider im Nachhinein leider nicht mehr eingeholt werden konnten. Der hohe Anteil an Probanden mit unbekannter renaler Vorerkrankung entstand zum einen daraus, dass Patienten, bei denen ein Mischbild von diabetischer und hypertensiver Nephropathie dokumentiert war, in diese Gruppe eingeordnet wurden. Und zum anderen, dass Patienten von auswärtigen Dialysezentren häufig keine genauen Angaben machen konnten und die notwendige Dokumentation nicht vorhanden war.

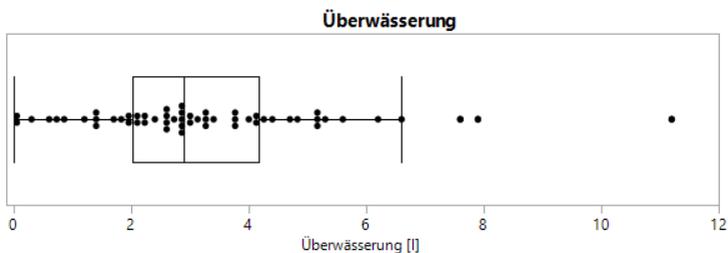


Abbildung 17 – Darstellung der mit dem Body Composition Monitor bestimmten Überwässerung als Dotplot und Boxplot.

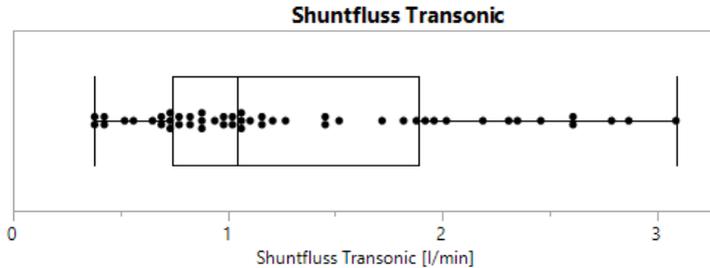


Abbildung 18 – Darstellung des mit dem Transonic HD 03 erhobenen Shuntflusses als Dotplot und Boxplot

Shuntfluss [l/min]	1,05 (0,74; 1,89;)
Overhydration [Liter]	2,9 (2,03; 4,1)
Rezirkulation [%]	0 (0;0)

Tabelle 2 - Shuntfluss, Overhydration, Rezirkulation
Darstellung als Median (25% Quartil; 75% Quartil)

Der Shuntfluss betrug im Median 1,05 l/min und war bei 28 Patienten größer als 20% des Herzzeitvolumens. Zu dieser Berechnung wurde das Herzzeitvolumen der Transonic Messung vom Messzeitpunkt 2 zugrunde gelegt. Der Shuntfluss war bei 4 Patienten unter der Grenze von 500 ml/min. Die Überwässerung (*Overhydration*) betrug im Median 2,9 Liter. Bei 38 Patienten überstieg die Überwässerung die Ultrafiltration, sodass das Trockengewicht nicht erreicht werden konnte. 10 Patienten hatten eine Überwässerung größer 5 Liter und das Maximum lag bei einem Patienten bei 11,2 Litern. Eine Rezirkulation konnte bei keinem Patienten festgestellt werden und somit war die Grundlage zur Messung des Herzzeitvolumens mit dem Transonic HD 03 Monitor gegeben [Tab. 2].

Hb [g/dl]	10,2 (9,63; 11,78;)
CRP [mg/dl]	1,02 (0,13; 2,23;)
NT-ProBNP [ng/l]	5823 (1730; 17587;)

*Tabelle 3- Hb (Hämoglobinkonzentration), CRP, NT-ProBNP;
Darstellung als Median (25% Quartil; 75% Quartil)*

Die Hämoglobinkonzentration (Hb) betrug im Median 10,2 g/dl. Der Referenzbereich für die Hämoglobinkonzentration beträgt bei Frauen 12,0 bis 16,0 g/dl und bei Männern 14,0 bis 18,0 g/dl. In unserer Untersuchung hatten 76% der Frauen und 97% der Männer einen Hb unterhalb des Referenzbereichs. Der *Cutoff*-Wert des C-reaktiven Proteins war bei 0,5 mg/dl und 42% der Patienten hatten Werte unterhalb dieser Grenze [Tab.3].

3.2. Reproduzierbarkeit der Transonic-Messung

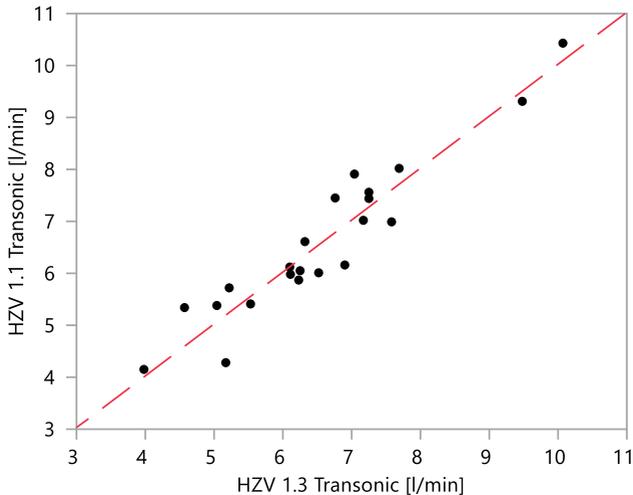


Abbildung 19- Exemplarische Darstellung der Korrelation von HZV Transonic 1.1 und HZV Transonic 1.3

Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit der Messergebnisse für das Herzzeitvolumen mit dem Transonic HD 03 Monitor wurde bei 22 Patienten die Messung zum Messzeitpunkt 1 dreimal durchgeführt. In der paarweisen Korrelation der drei aufeinanderfolgenden Messungen des Herzzeitvolumens zeigte sich eine ausgezeichnete Reproduzierbarkeit mit Korrelationskoeffizienten über 0,90 und hochsignifikanten p-Werten. Im gepaarten T-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied der drei aufeinanderfolgenden Messungen [Tab 4].

Variable	mit Variable	Korrelation	95% KI unten	95% KI oben	p
HZV 1.1	HZV 1.2	0,90	0,80	0,95	< 0,0001
HZV 1.1	HZV 1.3	0,95	0,88	0,98	< 0,0001
HZV 1.2	HZV 1.3	0,93	0,84	0,97	< 0,0001

*Tabelle 4- Reproduzierbarkeit der Herzzeitvolumenmessung mit dem
Transonic HD 03*

3.3. Messergebnisse

3.3.1. Herzzeitvolumen

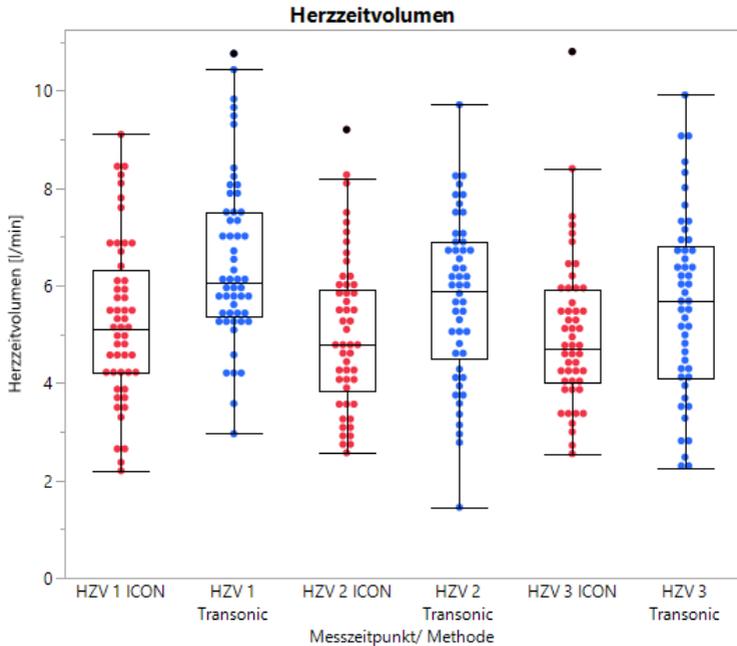


Abbildung 20- Verteilung des Herzzeitvolumen, Die einzelnen Datenpunkte der Messung mit dem Transonic HD 03 sind in Blau dargestellt und die der Messung mit dem ICON Heartmonitor in Rot. Die schwarzen Datenpunkte bei den jeweiligen Messmethoden wurden als Ausreißer in der Darstellung im Boxplot gewertet.

Für die Messung des Herzzeitvolumens ergaben sich für die verschiedenen Messzeitpunkte folgende Werte [Tab. 5]:

		Mittelwert	Std.-Abweichung	Median	25% Quartil	75% Quartil
ICON						
	Zeitpunkt 1	5,29	1,64	5,1	4,2	6,33
	Zeitpunkt 2	5	1,59	4,8	3,83	5,93
	Zeitpunkt 3	5,02	5,02	5,02	5,02	5,02
Transonic						
	Zeitpunkt 1	6,52	1,7	6,05	5,37	7,51
	Zeitpunkt 2	5,7	1,69	5,9	4,49	6,89
	Zeitpunkt 3	5,62	1,87	5,67	4,09	6,82

Tabelle 5 - Herzzeitvolumen Transonic HD 03 und ICON Heartmonitor in [l/min]

Das Herzzeitvolumen hat bei der Messung mit dem ICON Heartmonitor von 5,29 l/min zum Zeitpunkt 1 auf 5 l/min zum Zeitpunkt 2 abgenommen. Die Reduktion des Herzzeitvolumens betrug im Mittelwert 0,32 l/min und zeigte sich im gepaarten T-Test signifikant (Standardabweichung 1,16 l/min, $p < 0,028$). Vom Zeitpunkt 2 zum Zeitpunkt 3 gab es keine signifikante Veränderung des Herzzeitvolumens. Vom Zeitpunkt 1 zum Zeitpunkt 3 zeigte sich eine mit 0,31 l/min signifikante Reduktion des Herzzeitvolumens (Standardabweichung 1,19 l/min, $p < 0,033$) [Tab. 5].

Bei der Messung mit dem Transonic HD 03 Monitor zeigte sich eine Reduktion des Herzzeitvolumens von 6,52 l/min zum Messzeitpunkt 1 auf 5,7 l/min zum Messzeitpunkt 2. Die Reduktion des Herzzeitvolumens betrug im Mittelwert 0,88 l/min und zeigte sich im gepaarten T-Test signifikant (Standardabweichung 0,95 l/min, $p < 0,0001$). Vom Zeitpunkt 2 zum Zeitpunkt 3 zeigte sich

keine signifikante Veränderung. Vom Zeitpunkt 1 zum Zeitpunkt 3 zeigte sich eine mit 1,02 l/min signifikante Reduktion des Herzzeitvolumens (Standardabweichung 1,38 l/min, $p < 0,0001$) [Tab. 5].

Beim Vergleich der Messmethoden im gepaarten T-Test war zum Zeitpunkt 1 der Messwert mit dem Transonic HD 03 Monitor um 1,23 l/min höher als mit dem ICON Heartmonitor. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied (Standardabweichung 0,33 l/min, $p < 0,0001$). Zum Zeitpunkt 2 ergab sich für die Messung mit dem Transonic HD 03 Monitor ein Wert von 0,7 l/min über dem Messwert des ICON Heartmonitor. Die Differenz zeigte sich als signifikant (Standardabweichung 0,33 l/min, $p < 0,017$). Zum Messzeitpunkt 3 war der Messwert mit dem Transonic HD 03 ebenfalls um 0,6 l/min signifikant höher als mit dem ICON Heartmonitor (Standardabweichung 0,34 l/min, $p < 0,0418$).

Im Folgenden ist eine Überlagerung der Mittelwerte des Herzzeitvolumens über die Messzeitpunkte dargestellt:

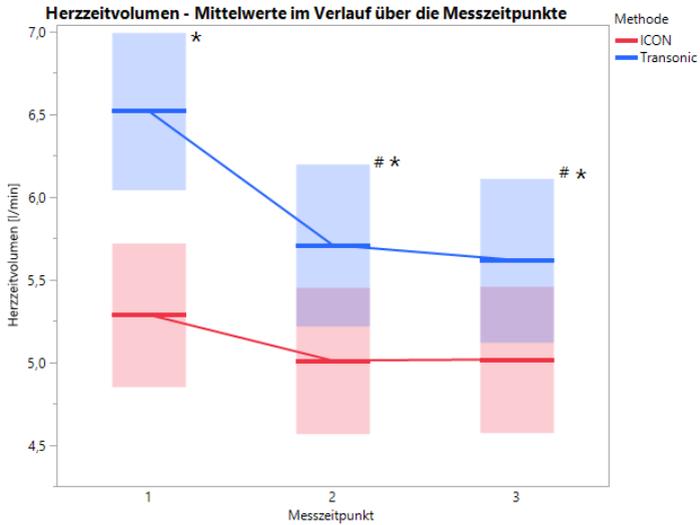


Abbildung 21-Überlagerung der Mittelwerte des Herzzeitvolumens über die Messzeitpunkte. Vom Messzeitpunkt 1 zum Messzeitpunkt 2, sowie vom Messzeitpunkt 1 zum Messzeitpunkt 3 zeigten sich in beiden Messverfahren eine signifikante Abnahme des Herzzeitvolumens gekennzeichnet durch #. Mit * sind die signifikanten Unterschiede zwischen den Messmethoden im gepaarten T-Test gekennzeichnet. Der jeweilige Balken zur Messmethode zeigen die zugehörigen Konfidenzintervalle an (ICON: rote Linie, Transonic: blaue Linie).

3.3.2. Herzindex

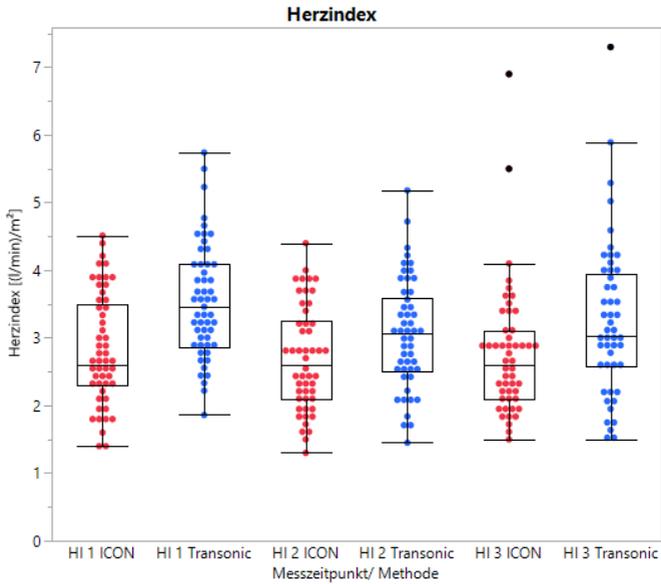


Abbildung 22- Verteilung des Herzindex. Die einzelnen Datenpunkte der Messung mit dem Transonic HD 03 sind in Blau dargestellt und die der Messung mit dem ICON Heartmonitor in Rot. Die schwarzen Punkte entsprechen Datenpunkten die im Boxplot als Ausreißer gewertet wurden.

Für die Messung des Herzindex mit dem ICON Heartmonitor und dem Transonic HD 03 ergaben sich für die verschiedenen Messzeitpunkte folgende Werte:

		Mittelwert	Std.- Abweichung	Median	25% Quartil	75% Quartil
ICON						
	Zeitpunkt 1	2,82	0,82	2,6	2,3	3,5
	Zeitpunkt 2	2,68	0,78	2,6	2,1	3,25
	Zeitpunkt 3	2,75	0,96	2,6	2,1	3,1
Transonic						
	Zeitpunkt 1	3,51	0,84	3,46	2,87	4,09
	Zeitpunkt 2	3,05	0,81	3,06	2,5	3,59
	Zeitpunkt 3	3,25	1,15	3,03	2,59	3,95

Tabelle 6- Herzindex ICON Heartmonitor in [(l/min)/m²]

Der Herzindex hat bei der Messung mit dem ICON Heartmonitor von 2,82 (l/min)/m² zum Zeitpunkt 1 auf 2,68 l/min/m² zum Zeitpunkt 2 abgenommen. Die Reduktion des Herzindex betrug im Mittelwert 0,16 (l/min)/m² und zeigte sich im gepaarten T-Test signifikant (Standardabweichung 0,59 (l/min)/m², p < 0,031). Vom Zeitpunkt 2 zum Zeitpunkt 3 zeigte sich ebenfalls wie bei der Betrachtung vom Zeitpunkt 1 zum Zeitpunkt 3 keine signifikante Veränderung des Herzindex.

Bei der Messung mit dem Transonic HD 03 Monitor zeigte sich eine Reduktion des Herzindex von 3,51 ((l/min)/m² zum Messzeitpunkt 1 auf 3,05 (l/min)/m² zum Messzeitpunkt 2. Die Reduktion des Herzindex betrug im Mittelwert 0,48 (l/min)/m² und zeigte sich im gepaarten T-Test signifikant (Standardabweichung 0,52 (l/min)/m²,

$p < 0,0001$). Vom Zeitpunkt 2 zum Zeitpunkt 3 zeigte sich keine signifikante Veränderung. Vom Zeitpunkt 1 zum Zeitpunkt 3 zeigte sich eine mit $0,3 \text{ (l/min)/m}^2$ signifikante Reduktion des Herzindex (Standardabweichung $1,02 \text{ (l/min)/m}^2$, $p < 0,024$) [Tab. 6].

Beim Vergleich der Messmethoden im gepaarten T-Test zeigte sich für den Herzindex gemessen mit dem Transonic HD 03 Monitor zum Zeitpunkt 1 ein Wert von $0,69 \text{ (l/min)/m}^2$ größer als mit dem ICON Heartmonitor gemessen. Der Unterschied war signifikant (Standardabweichung $0,16 \text{ (l/min)/m}^2$, $p < 0,0001$). Zum Zeitpunkt 2 zeigte sich ein um $0,36 \text{ (l/min)/m}^2$ höherer Messwert für den Transonic HD 03, dieser Unterschied war ebenfalls signifikant (Standardabweichung $0,16 \text{ (l/min)/m}^2$, $p < 0,0122$). Zum Zeitpunkt 3 ergab sich ein mit $0,5 \text{ (l/min)/m}^2$ signifikant höherer Messwert mit dem Transonic HD 03 Monitor (Standardabweichung $0,21 \text{ (l/min)/m}^2$, $p < 0,01$).

Im Folgenden ist eine Überlagerung der Mittelwerte des Herzindex über die Messzeitpunkte dargestellt.

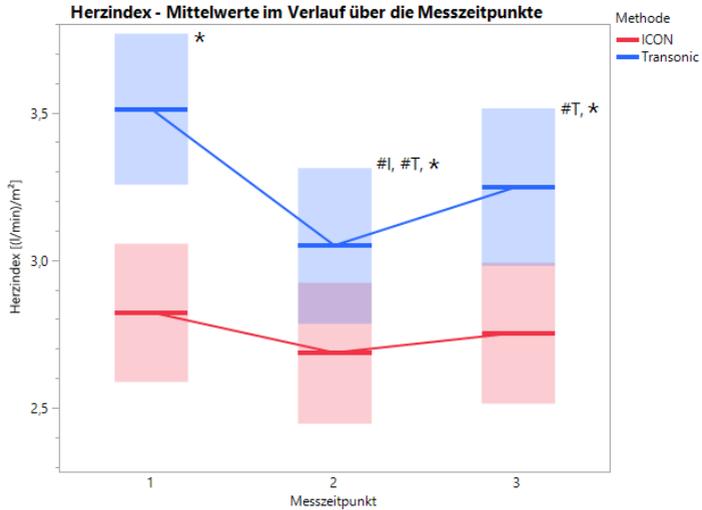


Abbildung 23- Überlagerung der Mittelwerte des Herzindex über die Messzeitpunkte. Bei der Messung mit dem Transonic HD03 (Blaue Linie) zeigte sich Vom Messzeitpunkt 1 zum Messzeitpunkt 2 sowie vom Messzeitpunkt 1 zum Messzeitpunkt 3 eine signifikante Abnahme des Herzindex. Gekennzeichnet durch #T. Bei der Messung mit dem ICON Heartmonitor (Rote Line) zeigte sich eine signifikante Abnahme vom Messzeitpunkt 1 zum Messzeitpunkt 2. Gekennzeichnet durch #. Mit * sind die signifikanten Unterschiede unter den Messmethoden im gepaarten T-Test gekennzeichnet. Der jeweilige Balken zur Messmethode zeigen die zugehörigen Konfidenzintervalle an.

3.3.3. Herzfrequenz

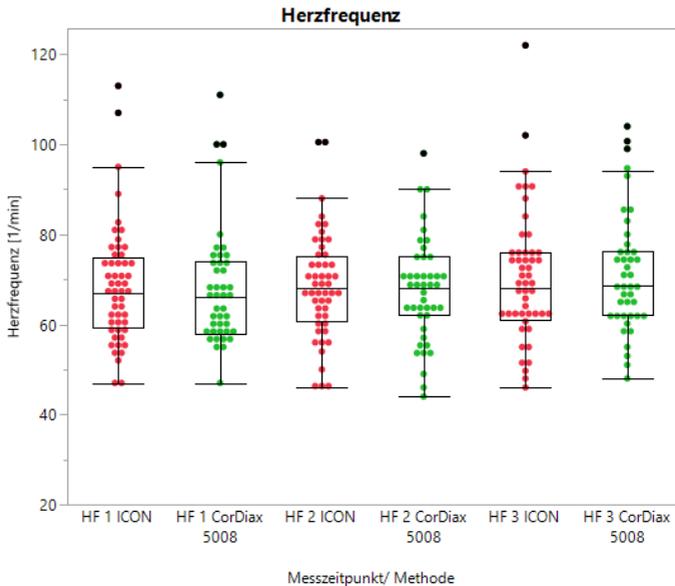


Abbildung 24- Verteilung Herzfrequenz. In Rot sind die Messwerte mit dem ICON Heartmonitor dargestellt. Die Werte in Grün wurden mit dem Dialysegerät Fresenius CorDiax 5008 gemessen und fließen in die Messungen mit dem Transonic HD 03 ein. Die schwarzen Punkte entsprechen Datenpunkten die im Boxplot als Ausreißer gewertet wurden.

Für die Messung der Herzfrequenz mit dem ICON Heartmonitor und dem Dialysegerät Fresenius CorDiax 5008 ergaben sich für die verschiedenen Messzeitpunkte folgende Werte :

ICON	Mittelwert	Std.- Abweichung	Median	25% Quartil	75% Quartil
Zeitpunkt 1	67	11	66	60	73
Zeitpunkt 2	67	11	66	60	73
Zeitpunkt 3	68	12	68	61	75
CorDiax 5008	Mittelwert	Std.- Abweichung	Median	25% Quartil	75% Quartil
Zeitpunkt 1	68	13	66	58	74
Zeitpunkt 2	67	12	68	62	75
Zeitpunkt 3	70	14	68	61	76

Tabelle 7- Verteilung der Herzfrequenz erhoben mit dem ICON Heartmonitor und dem Dialysegerät Fresenius CorDiax 5008 [1/min], Die Messwerte des Dialysegeräts Fresenius CorDiax 5008 fließen in die Berechnung des Transonic HD 03 ein.

Zwischen den einzelnen Messzeitpunkten konnte bei der Bestimmung der Herzfrequenz mit dem ICON Heartmonitor kein signifikanter Unterschied festgestellt werden [Tab. 7].

Bei der Bestimmung der Herzfrequenz mit dem Dialysegerät Fresenius CorDiax 5008, die in die Messung des Herzzeitvolumens mit dem Transonic HD 03 Monitor einfließt, zeigte sich formal eine signifikante Steigerung der Herzfrequenz im gepaarten T-Test. Die Herzfrequenz nahm 3,4 Schläge pro Minute im Mittelwert vom Messzeitpunkt 2 zum Messzeitpunkt 3 zu

(Standardabweichung 10,3 /min, $p < 0,019$). Beim Vergleich der Herzfrequenz zu den anderen Messzeitpunkten zeigte sich keine signifikante Veränderung [Tab. 7].

Beim Vergleich der Werte für die Herzfrequenz zwischen den beiden Methoden zeigte sich im gepaarten T-Test zu den jeweiligen Zeitpunkten kein signifikanter Unterschied.

3.3.4. Index of Contractility - ICON

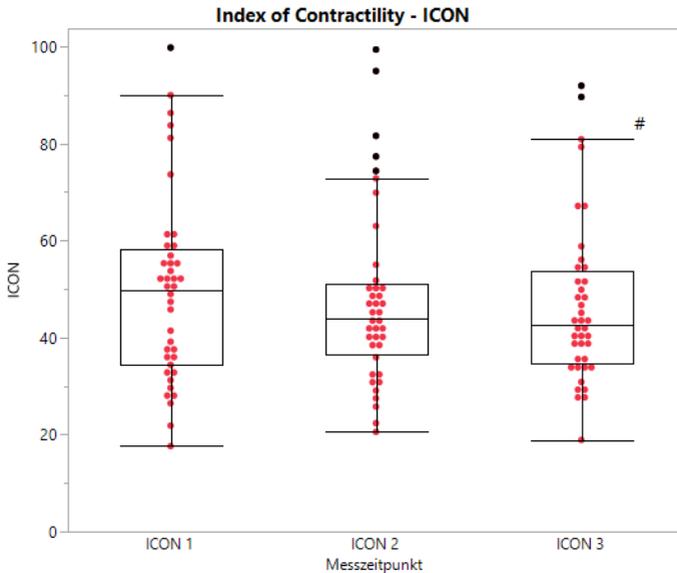


Abbildung 25- Verteilung des Index of Contractility, ein mit dem ICON Heartmonitor erhobener Wert für die kardiale Kontraktilität, dargestellt in roten Punkten. Die schwarzen Datenpunkte wurden zugleich als Ausreißer im Boxplot gewertet. Mit # ist ein signifikanter Abfall des ICON vom Messzeitpunkt 1 zum Messzeitpunkt 3 gekennzeichnet.

Für die Messung des *Index of Contractility* mit dem ICON Heartmonitor ergaben sich für die verschiedenen Messzeitpunkte folgende Werte:

	Mittelwert	Std.- Abweichung	Median	25% Quartil	75% Quartil
Zeitpunkt 1	49	19	50	34	58
Zeitpunkt 2	48	19	44	36	51
Zeitpunkt 3	46	17	43	35	54

Tabelle 8- Index of Contractility, ICON

Bei der Bestimmung des *Index of Contractility* mit dem ICON Heartmonitor zeigte sich eine signifikante Reduktion vom Messzeitpunkt 1 zum Messzeitpunkt 3. Die Reduktion betrug im Mittelwert 3,03 und war im gepaarten T-Test signifikant (Standardabweichung 10,14 mit $p < 0,033$). Beim Vergleich der anderen Messzeitpunkte zeigte sich keine signifikante Veränderung [Tab. 8].

3.3.5. Arterieller Blutdruck und arterieller Mitteldruck

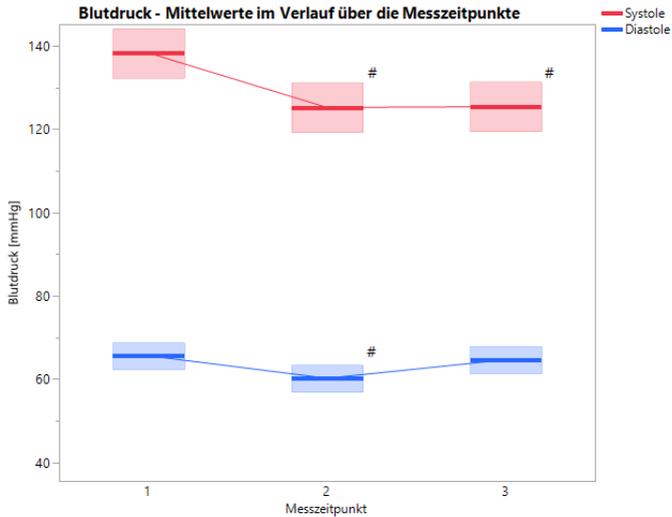


Abbildung 26 – Blutdruckwerte im Verlauf. Mit # ist eine signifikante Abnahme im Vergleich zum Messzeitpunkt 1 gekennzeichnet. Der jeweilige Balken zur Messmethode zeigen die zugehörigen Konfidenzintervalle an.

Für die einzelnen Blutdruckwerte, erhoben mit dem Dialysegerät Fresenius CorDiax 5008 ergaben sich folgende Werte für die einzelnen Messzeitpunkte [Tab.9]:

CorDiax 5008		Mittelwert	Std.- Abweichung	Median	25% Quartil	75% Quartil
Systolischer Blutdruck						
	Zeitpunkt 1	138	23	140	121	150
	Zeitpunkt 2	125	20	125	111	140
	Zeitpunkt 3	125	22	130	110	140
Diastolischer Blutdruck						
	Zeitpunkt 1	66	13	65	60	75
	Zeitpunkt 2	60	11	60	50	69
	Zeitpunkt 3	65	11	60	60	75

Tabelle 9 - Blutdruckwerte in mmHg

Der arterielle Mitteldruck im Verlauf ist im Folgenden graphisch und tabellarisch dargestellt. Es ergab sich ein Mittelwert zum Messzeitpunkt 1 von 90 mmHg. Es zeigte sich eine signifikanten Abfall um 8 mmHg zum Zeitpunkt 2 auf 82 mmHg im gepaarten T-Test (Standardabweichung: 2,62 mit $p < 0,015$). Vom Messzeitpunkt 2 zum Messzeitpunkt 3 zeigte sich keine signifikante Veränderung. Vom Messzeitpunkt 1 zum Messzeitpunkt 3 zeigte sich eine im gepaarten T-Test signifikante Abnahme des arteriellen Mitteldrucks um 5 mmHg (Standardabweichung: 2,72 mit $p < 0,036$) [Tab. 10].

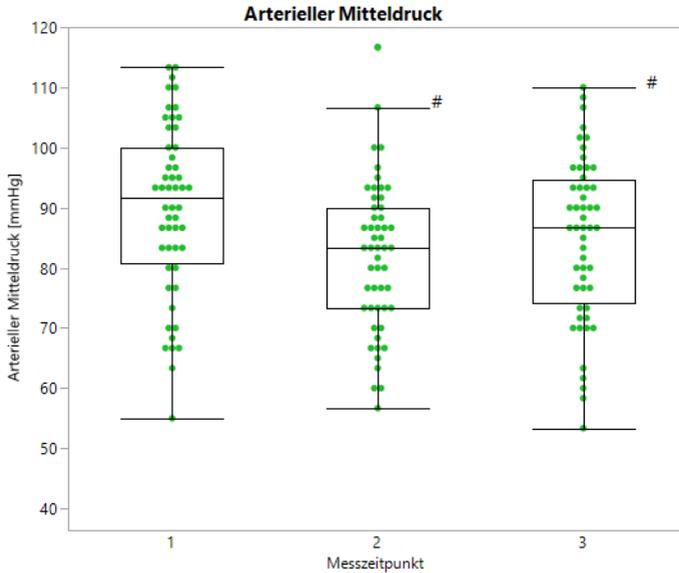


Abbildung 27- Verteilung des arteriellen Mitteldrucks. Die Werte wurden mit dem Dialysegerät Fresenius CorDiax 5008 erhoben und sind in Grün dargestellt. Mit # ist ein signifikanter Abfall zum Zeitpunkt 1 gekennzeichnet.

Arterieller Mitteldruck	Mittelwert	Std.-Abweichung	Median	25% Quartil	75% Quartil
Zeitpunkt 1	90	14	92	81	100
Zeitpunkt 2	82	12	83	73	90
Zeitpunkt 3	85	13	87	74	95

Tabelle 10- Arterieller Mitteldruck

3.4. Vergleich der Messergebnisse für das Herzzeitvolumen und den Herzindex

Im Folgenden sind die Messergebnisse für das Herzzeitvolumen und den Herzindex der Auswertung im Bland-Altman-Diagramm und den Korrelationen als Übersicht zusammengefasst [Tab.11]:

Herzzeitvolumen	Bias	upper LoA	lower LoA	r ²	r	prozentualer Fehler
Messzeitpunkt 1	-1,26 ± 1,48	1,65 (25%)	-4,15 (-63%)	0,37	0,60 (0,76; 0,4)	-22% ± 27%
Messzeitpunkt 2	-0,7 ± 1,58	2,40 (42%)	-3,80 (-67%)	0,28	0,53 (0,71; 0,3)	-12% ± 33%
Messzeitpunkt 3	-0,55 ± 1,87	3,12 (56%)	-4,22 (-75%)	0,16	0,40 (0,62; 0,1)	-8% ± 36%
Herzindex						
Messzeitpunkt 1	-0,69 ± 0,84	0,96 (27%)	-2,34 (-67%)	0,24	0,49 (0,67; 0,25)	-25% ± 33%
Messzeitpunkt 2	-0,36 ± 0,85	1,31 (43%)	-2,03 (-67%)	0,19	0,43 (0,63; 0,17)	-13% ± 31%
Messzeitpunkt 3	-0,47 ± 0,99	1,47 (45%)	-2,41 (-74%)	0,33	0,57 (0,74; 0,35)	-14% ± 33%

Tabelle 11 - Zusammenfassung der Ergebnisse für das Herzzeitvolumen und den Herzindex zu den einzelnen Messpunkten, Angabe der Ergebnisse in Form von: Bias: Wert \pm Standardabweichung [l/min], LoA: Wert (prozentual im Vergleich zur Referenzmethode) [l/min], r: Wert (oberes und unteres 95% Konfidenzintervall, prozentualer Fehler: Wert \pm Standardabweichung

3.4.1. Vergleich des Herzzeitvolumens zum Messzeitpunkt 1

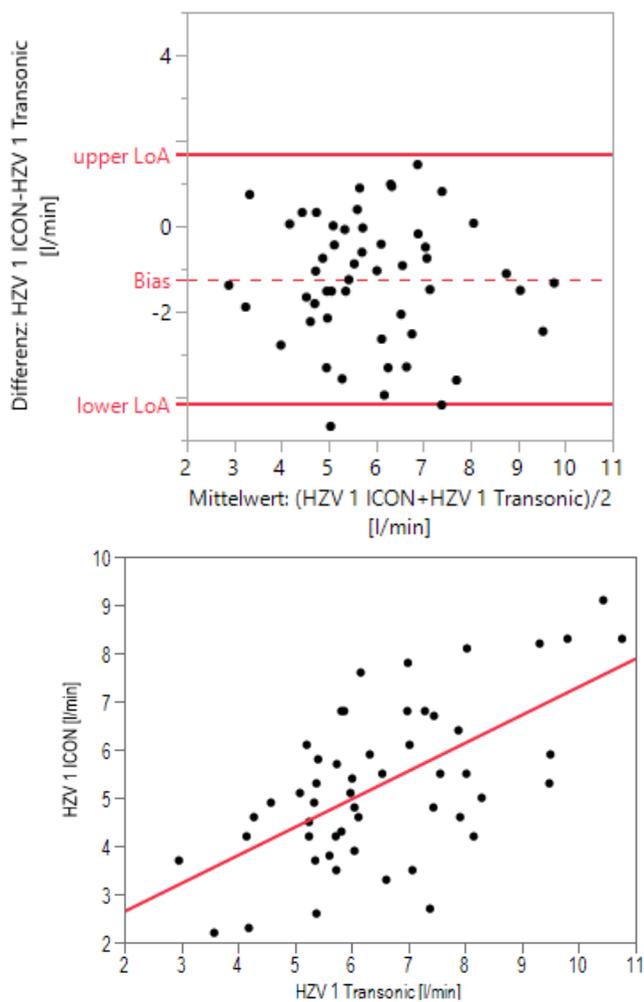


Abbildung 28- Herzzeitvolumen zum Zeitpunkt 1 als Bland-Altman-Diagramm und Korrelationsplot

Für den Vergleich des Herzzeitvolumens zum Messzeitpunkt 1 ergab sich bei der Auswertung für das Bland-Altman-Diagramm ein Bias von -1,26 l/min (Standardabweichung 1,48 l/min). Das *upper Limit of Agreement* ergab 1,65 l/min und das *lower Limit of Agreement* -4,15 l/min. Die prozentualen *Limits of Agreement* im Vergleich zum durchschnittlichem Herzzeitvolumen der Transonic-Messung waren für das *upper LoA* 25 % und -63 % für das *lower LoA*. Der Bias war gemäß Shapiro-Wilk-Test normalverteilt, $p > 0,05$.

Die lineare Regressionsanalyse ergab einen Wert von 0,37 für r^2 mit $p < 0,0001$. Der Pearson Korrelationskoeffizient ergab $r = 0,60$ mit einem 95% Konfidenzintervall unten von 0,40 und oben von 0,76.

Als prozentualer Fehler ergab sich ein Mittelwert von -22% mit einer Standardabweichung von 27% für die einzelnen Datenpaare.

3.4.2. Vergleich des Herzindex zum Messzeitpunkt

1

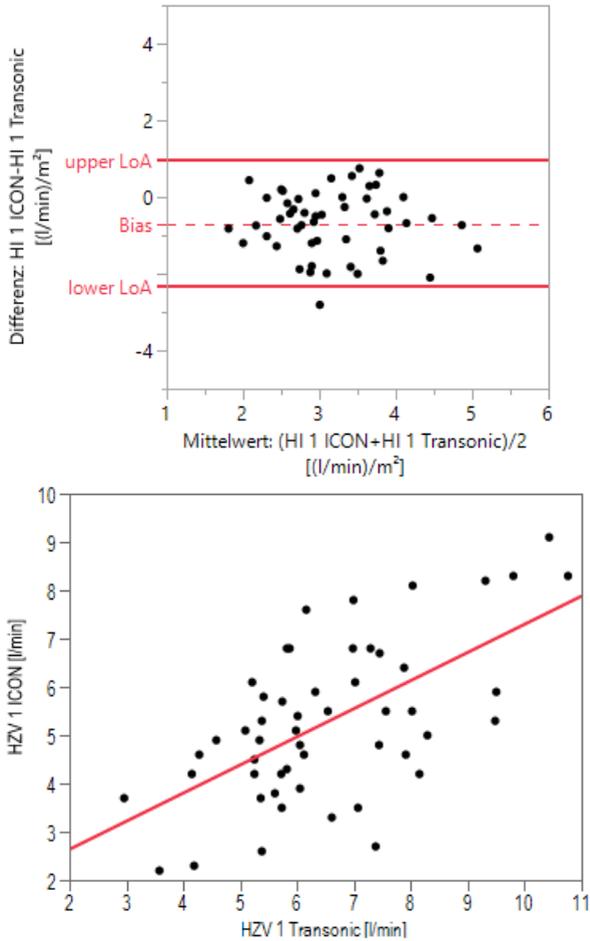


Abbildung 29- Herzindex zum Zeitpunkt 1 als Bland-Altman-Diagramm und Korrelationsplot

Für den Vergleich des Herzindex zum Messzeitpunkt 1 ergab sich bei der Auswertung für das Bland-Altman-Diagramm ein Bias von $-0,69 \text{ (l/min)/m}^2$ (Standardabweichung $0,84 \text{ (l/min)/m}^2$). Das *upper Limit of Agreement* ergab $0,96 \text{ (l/min)/m}^2$ und das *lower Limit of Agreement* $-2,34 \text{ (l/min)/m}^2$. Die prozentualen *Limits of Agreement* im Vergleich zum durchschnittlichem Herzindex der Transonic-Messung waren für das *upper LoA* 27 % und -67 % für das *lower LoA*. Der Bias war gemäß Shapiro-Wilk-Test normalverteilt, $p > 0,05$.

Die lineare Regressionsanalyse ergab einen Wert von 0,24 für r^2 mit $p < 0,0002$. Der Pearson Korrelationskoeffizient ergab $r = 0,49$ mit einem 95% Konfidenzintervall unten von 0,25 und oben von 0,67.

Als prozentualer Fehler ergab sich ein Mittelwert von -25% mit einer Standardabweichung von 33% für die einzelnen Datenpaare.

3.4.3. Vergleich des Herzzeitvolumens zum Messzeitpunkt 2

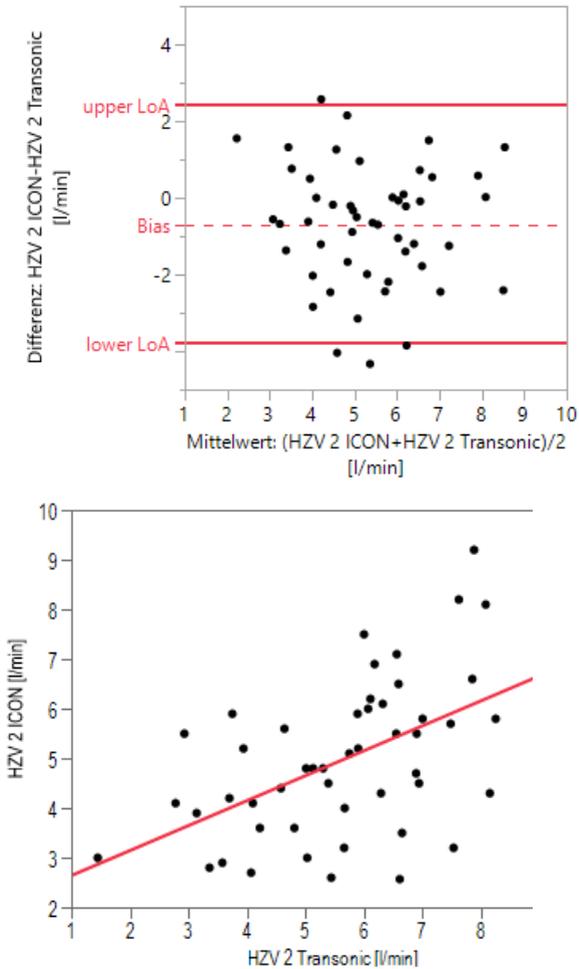


Abbildung 30- Herzzeitvolumen zum Zeitpunkt 2 als Bland-Altman-Diagramm und Korrelationsplot

Für den Vergleich des Herzzeitvolumens zum Messzeitpunkt 2 ergab sich bei der Auswertung für das Bland-Altman-Diagramm ein

Bias von -0,7 l/min (Standardabweichung 1,58 l/min). Das *upper Limit of Agreement* ergab 2,4 l/min und das *lower Limit of Agreement* -3,8 l/min. Die prozentualen *Limits of Agreement* im Vergleich zum durchschnittlichem Herzzeitvolumen der Transonic-Messung waren für das *upper LoA* 42 % und -67 % für das *lower LoA*. Der Bias war gemäß Shapiro-Wilk-Test normalverteilt, $p > 0,05$.

Die lineare Regressionsanalyse ergab einen Wert von 0,28 für r^2 mit $p < 0,0001$ Der Pearson Korrelationskoeffizient ergab $r = 0,53$ mit einem 95% Konfidenzintervall unten von 0,3 und oben von 0,71.

Als prozentualer Fehler ergab sich ein Mittelwert von -12% mit einer Standardabweichung von 33% für die einzelnen Datenpaare.

3.4.4. Vergleich des Herzindex zum Messzeitpunkt

2

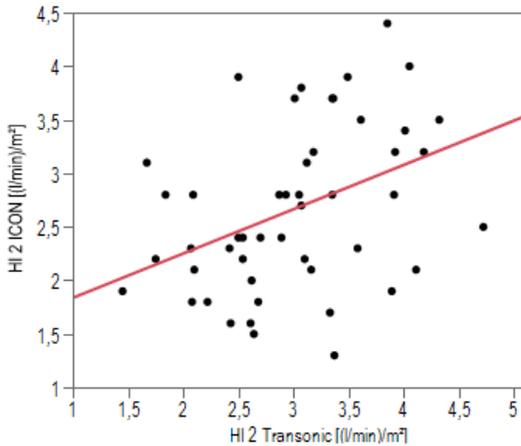
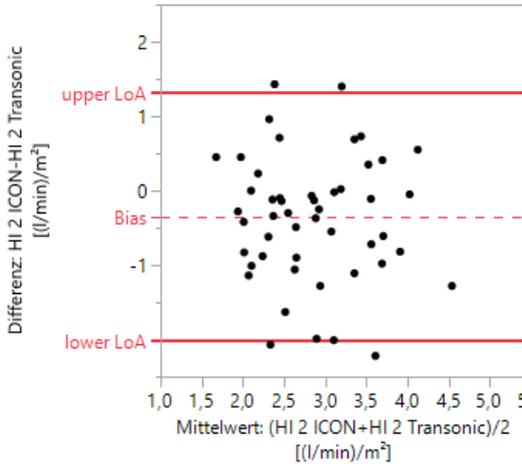


Abbildung 31- Herzindex zum Zeitpunkt 2 als Bland-Altman-Diagramm und Korrelationsplot

Für den Vergleich des Herzindex zum Messzeitpunkt 2 ergab sich bei der Auswertung für das Bland-Altman-Diagramm ein Bias von $-0,36 \text{ (l/min)/m}^2$ (Standardabweichung $0,85 \text{ (l/min)/m}^2$). Das *upper Limit of Agreement* ergab $1,31 \text{ (l/min)/m}^2$ und das *lower Limit of Agreement* $-2,03 \text{ (l/min)/m}^2$. Die prozentualen *Limits of Agreement* im Vergleich zum durchschnittlichem Herzindex der Transonic-Messung waren für das *upper LoA* 43 % und - 67 % für das *lower LoA*. Der Bias war gemäß Shapiro-Wilk-Test normalverteilt, $p > 0,05$.

Die lineare Regressionsanalyse ergab einen Wert von 0,19 für r^2 mit $p < 0,0018$. Der Pearson Korrelationskoeffizient ergab $r = 0,43$ mit einem 95% Konfidenzintervall unten von 0,17 und oben von 0,63.

Als prozentualer Fehler ergab sich ein Mittelwert von -13% mit einer Standardabweichung von 31% für die einzelnen Datenpaare.

3.4.5. Vergleich des Herzzeitvolumens zum Messzeitpunkt 3

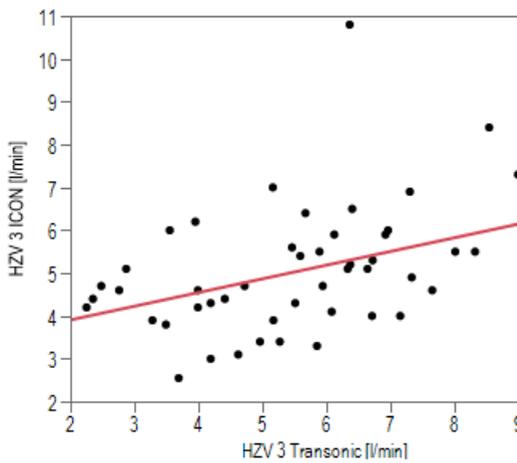
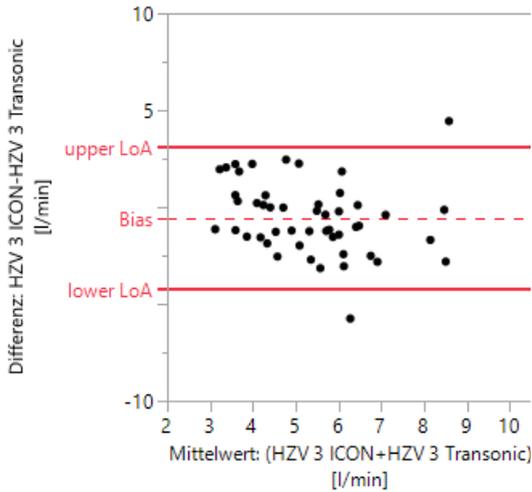


Abbildung 32- Herzzeitvolumen zum Zeitpunkt 3 als Bland-Altman-Diagramm und Korrelationsplot

Für den Vergleich des Herzzeitvolumens zum Messzeitpunkt 3 ergab sich bei der Auswertung für das Bland-Altman-Diagramm ein Bias von -0,55 l/min (Standardabweichung 1,87 l/min). Das *upper Limit of Agreement* ergab 3,12 l/min und das *lower Limit of Agreement* -4,22 l/min. Die prozentualen *Limits of Agreement* im Vergleich zum durchschnittlichem Herzzeitvolumen der Transonic-Messung waren für das *upper LoA* 56 % und -75 % für das *lower LoA*. Der Bias war gemäß Shapiro-Wilk-Test normalverteilt, $p > 0,05$.

Die lineare Regressionsanalyse ergab einen Wert von 0,16 für r^2 mit $p < 0,0045$. Der Pearson Korrelationskoeffizient ergab $r = 0,40$ mit einem 95% Konfidenzintervall unten von 0,14 und oben von 0,62.

Als prozentualer Fehler ergab sich ein Mittelwert von -8% mit einer Standardabweichung von 36% für die einzelnen Datenpaare.

3.4.6. Vergleich des Herzindex zum Messzeitpunkt

3

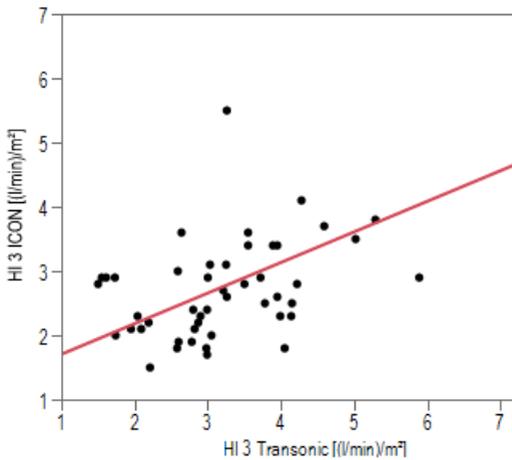
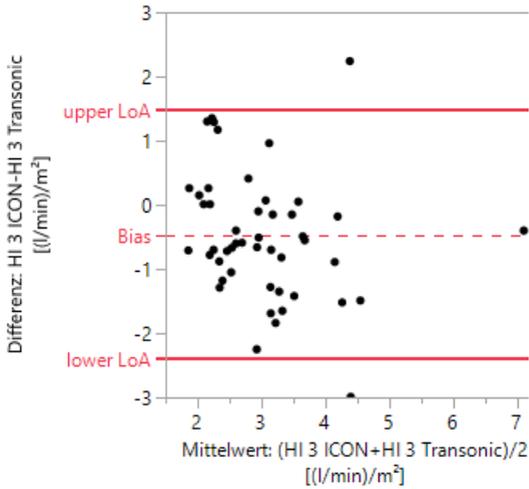


Abbildung 33- Herzindex zum Zeitpunkt 3 als Bland-Altman-Diagramm und Korrelationsplot

Für den Vergleich des Herzindex zum Messzeitpunkt 3 ergab sich bei der Auswertung für das Bland-Altman-Diagramm ein Bias von $-0,47 \text{ (l/min)/m}^2$ (Standardabweichung $0,99 \text{ (l/min)/m}^2$). Das *upper Limit of Agreement* ergab $1,47 \text{ (l/min)/m}^2$ und das *lower Limit of Agreement* $-2,41 \text{ (l/min)/m}^2$. Die prozentualen *Limits of Agreement* im Vergleich zum durchschnittlichem Herzindex der Transonic-Messung waren für das *upper LoA* 45 % und - 74 % für das *lower LoA*. Der Bias war gemäß Shapiro-Wilk-Test normalverteilt, $p > 0,05$.

Die lineare Regressionsanalyse ergab einen Wert von 0,33 für r^2 mit $p < 0,0001$. Der Pearson Korrelationskoeffizient ergab $r = 0,57$ mit einem 95% Konfidenzintervall unten von 0,35 und oben von 0,74.

Als prozentualer Fehler ergab sich ein Mittelwert von -14% mit einer Standardabweichung von 33% für die einzelnen Datenpaare.

3.5. Vergleich der Messergebnisse für Herzzeitvolumen und Herzindex im Trend

Es erfolgt für die Trendauswertung eine graphische Darstellung in Polardiagrammen, da bei fehlender Normalverteilung des Bias keine Auswertung im Bland-Altman-Diagramm erfolgen konnte. Lediglich im Trend 3 war eine Normalverteilung gegeben. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde jedoch auf eine Auswertung im Bland-Altman-Diagramm verzichtet.

Im Folgenden sind die Werte für das Herzzeitvolumen und den Herzindex im Trend zusammengefasst [Tab.12], sowie die Ergebnisse der Konkordanzanalyse nach Ausschluss von Werten im Bereich von $\pm 0,5$ l/min für das Herzzeitvolumen und $\pm 0,3$ (l/min)/m² für den Herzindex [Tab.13]:

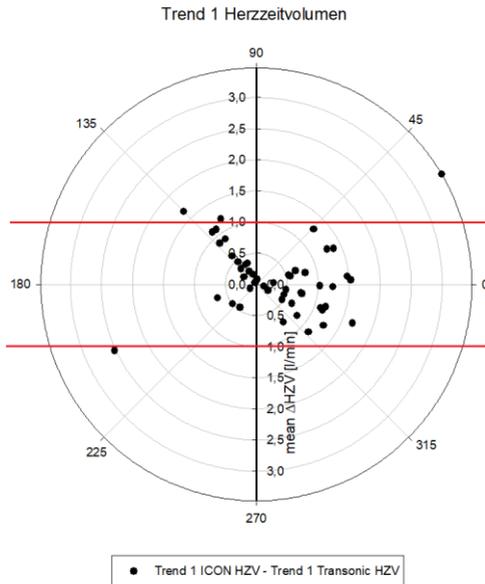
	HZV $\pm 20\%$	HZV $\pm 10\%$	HI $\pm 20\%$	HI $\pm 10\%$
Trend 1	82%	59%	94%	76%
Trend 2	92%	73%	94%	71%
Trend 3	78%	51%	82%	71%

Tabelle 12 - Zusammenfassung der graphischen Auswertung im Polardiagramm, Angabe in % der gesamt Wertepaare innerhalb der Abweichungsgrenze von $\pm 20\%$ und 10%

	Herzzeitvolumen		Herzindex	
	Anzahl der Datenpunkte	± 20% Grenze	Anzahl der Datenpunkte	± 20% Grenze
Trend 1	16	4 (25%)	17	7 (41%)
Trend 2	14	2 (14%)	14	2 (14%)
Trend 3	25	2 (8%)	24	2 (8%)

Tabelle 13 - Zusammenfassung der Ergebnisse der Konkordanzanalyse; Angabe in absoluten Werten (Prozentwert) nach Ausschluss von Werten im Bereich von $\pm 0,5$ l/min für das Herzzeitvolumen und $\pm 0,3$ (l/min)/m² für den Herzindex

3.5.1. Vergleich des Herzzeitvolumens und Herzindex im Trend 1



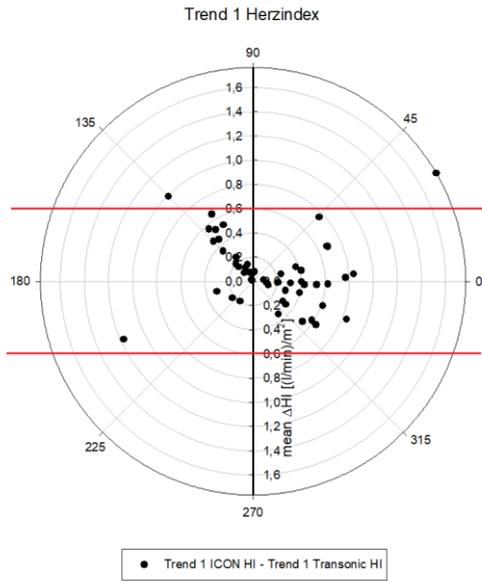


Abbildung 34- Polardiagramm Herzzeitvolumen und Herzindex Trend 1

Für den graphischen Vergleich des Herzzeitvolumens und Herzindex im Trend 1 wurden die Daten in einem Polardiagramm dargestellt. Innerhalb der Abweichungsgrenze von $\pm 1,5$ l/min befanden sich 96 % der Werte. Innerhalb der Abweichungsgrenze von ± 1 l/min befanden sich 82 % der Werte und innerhalb von $\pm 0,5$ l/min waren 59% der Werte.

Die nicht-parametrische Korrelation nach Spearman ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Messzeitpunkten.

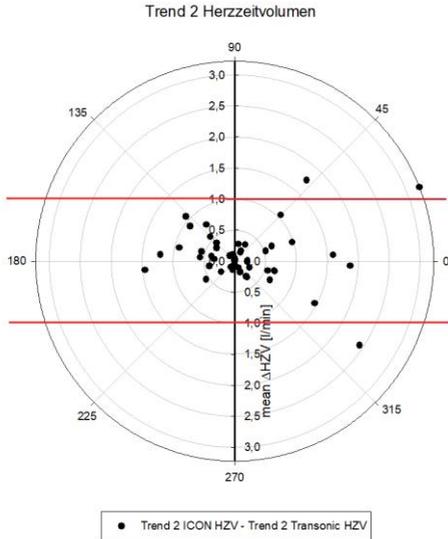
Nach Ausschluss der Werte im Bereich von -0,5 bis 0,5 l/min von beiden Messmethoden blieben für die Konkordanzanalyse noch 16 Wertepaare übrig. Davon befanden sich lediglich 4 Wertepaare oder 25% innerhalb der Grenze von $\pm 20\%$ im Vergleich zur Referenzmethode. Innerhalb der $\pm 10\%$ Grenze im Vergleich zur Referenzmethode waren noch 3 Wertepaare, also 19% der Messwerte.

Für den graphischen Vergleich des Herzindex im Trend 1 wurden die Daten in einem Polardiagramm dargestellt. Innerhalb der Abweichungsgrenze von ± 1 (l/min)/m² befanden sich 98 % der Werte. Innerhalb der Abweichungsgrenze von $\pm 0,6$ (l/min)/m² befanden sich 94 % der Werte und innerhalb von $\pm 0,3$ (l/min)/m² waren 76% der Werte.

Die nicht-parametrische Korrelation nach Spearman ergab keinen signifikanten Unterschied.

Nach Ausschluss der Werte im Bereich von -0,3 bis 0,3 (l/min)/m² von beiden Messmethoden blieben für die Konkordanzanalyse noch 17 Wertepaare übrig. Davon befanden sich 7 Wertepaare oder 41% innerhalb der Grenze von $\pm 20\%$ im Vergleich zur Referenzmethode. Innerhalb der $\pm 10\%$ Grenze im Vergleich zur Referenzmethode waren noch 4 Wertepaare, also 24% der Messwerte.

3.5.2. Vergleich des Herzzeitvolumens und Herzindex im Trend 2



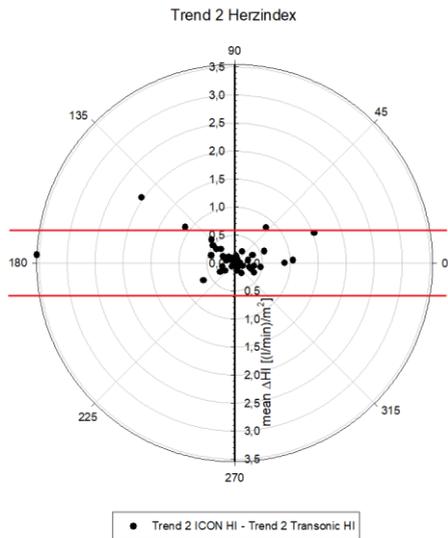


Abbildung 35- Polardiagramm Herzzeitvolumen und Herzindex Trend 2

Für den graphischen Vergleich des Herzzeitvolumens und Herzindex im Trend 2 wurden die Daten in einem Polardiagramm dargestellt. Innerhalb der Abweichungsgrenze von $\pm 1,5$ l/min befanden sich 98 % der Werte. Innerhalb der Abweichungsgrenze von ± 1 l/min befanden sich 92 % der Werte und innerhalb von $\pm 0,5$ l/min waren 73% der Werte.

Bei der nicht-parametrische Korrelation nach Spearman ergab sich einen Wert von 0,36 für ρ , der signifikant war ($p < 0,012$).

Nach Ausschluss der Werte im Bereich von -0,5 bis 0,5 l/min von beiden Messmethoden blieben für die Konkordanzanalyse noch 14 Wertepaare übrig. Davon befanden sich lediglich 2 Wertepaare oder 14% innerhalb der Grenze von $\pm 20\%$ im Vergleich zur Referenzmethode. Innerhalb der $\pm 10\%$ Grenze im Vergleich zur

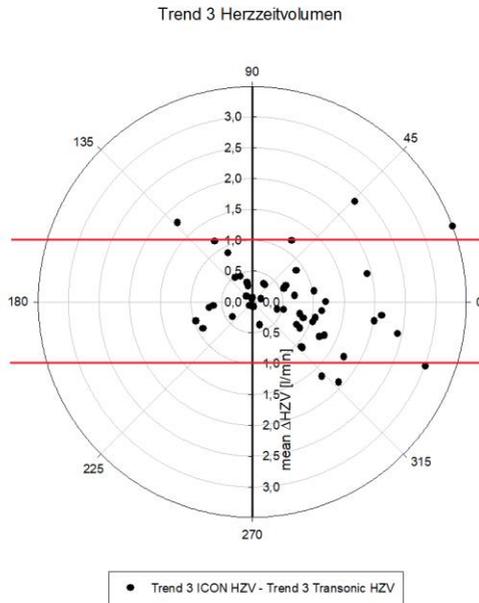
Referenzmethode waren noch 1 Wertepaar, also 7% der Messwerte.

Für den graphischen Vergleich des Herzindex im Trend 2 wurden die Daten in einem Polardiagramm dargestellt. Innerhalb der Abweichungsgrenze von ± 1 (l/min)/m² befanden sich 96 % der Werte. Innerhalb der Abweichungsgrenze von $\pm 0,6$ (l/min)/m² befanden sich 94% der Werte und innerhalb von $\pm 0,3$ (l/min)/m² waren 71% der Werte.

Bei der nicht-parametrische Korrelation nach Spearman ergab sich einen Wert von 0,31 für ρ , der signifikant war ($p < 0,031$).

Nach Ausschluss der Werte im Bereich von -0,3 bis 0,3 (l/min)/m² von beiden Messmethoden blieben für die Konkordanzanalyse noch 14 Wertepaare übrig. Davon befanden sich 2 Wertepaare oder 14% innerhalb der Grenze von $\pm 20\%$ im Vergleich zur Referenzmethode. Innerhalb der $\pm 10\%$ Grenze im Vergleich zur Referenzmethode war nur noch 1 Wertepaar, also 7% der Messwerte zu finden.

3.5.3. Vergleich des Herzzeitvolumens und Herzindex im Trend 3



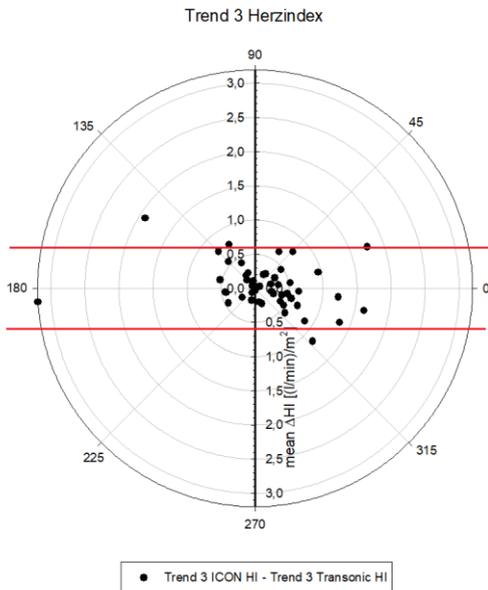


Abbildung 36- Polardiagramm Herzzeitvolumen und Herzindex Trend 3

Für den graphischen Vergleich des Herzzeitvolumens und Herzindex im Trend 3 wurden die Daten in einem Polardiagramm dargestellt. Innerhalb der Abweichungsgrenze von $\pm 1,5$ l/min befanden sich 90 % der Werte. Innerhalb der Abweichungsgrenze von ± 1 l/min befanden sich 78 % der Werte und innerhalb von $\pm 0,5$ l/min waren 51% der Werte.

Bei der nicht-parametrische Korrelation nach Spearman ergab sich einen Wert von 0,38 für ρ , der signifikant war ($p < 0,007$).

Nach Ausschluss der Werte im Bereich von -0,5 bis 0,5 l/min von beiden Messmethoden blieben für die Konkordanzanalyse noch 25

Wertepaare übrig. Davon befanden sich lediglich 2 Wertepaare oder 8% innerhalb der Grenze von $\pm 20\%$ im Vergleich zur Referenzmethode. Innerhalb der $\pm 10\%$ Grenze im Vergleich zur Referenzmethode waren noch 1 Wertepaar, also 4% der Messwerte.

Für den graphischen Vergleich des Herzindex im Polardiagramm im Trend 3 ergab sich folgende Verteilung. Innerhalb der Abweichungsgrenze von ± 1 (l/min)/m² befanden sich 92 % der Werte. Innerhalb der Abweichungsgrenze von $\pm 0,6$ (l/min)/m² befanden sich 82 % der Werte und innerhalb von $\pm 0,1$ (l/min)/m² waren 71% der Werte.

Bei der nicht-parametrischen Korrelation nach Spearman ergab sich ein Wert von 0,40 für ρ , der signifikant war ($p < 0,004$).

Nach Ausschluss der Werte im Bereich von -0,3 bis 0,3 (l/min)/m² von beiden Messmethoden blieben für die Konkordanzanalyse noch 24 Wertepaare übrig. Davon befanden sich 2 Wertepaare oder 8% innerhalb der Grenze von $\pm 20\%$ im Vergleich zur Referenzmethode. Innerhalb der $\pm 10\%$ Grenze im Vergleich zur Referenzmethode befand sich kein Wert.

3.6. Korrektur des Herzzeitvolumens um den Shuntfluss

Die Werte für das Herzzeitvolumen, die mit dem Transonic HD 03 Monitor gemessen wurden, zeigten sich im Vergleich zu den erfassten Werten des ICON Heartmonitor erhöht. Daher haben wir die Hypothese aufgestellt, dass die Differenz durch den Shuntfluss erklärt werden könnte, der möglicherweise durch den ICON Heartmonitor nicht erfasst wird.

Bei unserer Untersuchung hatten die Probanden einen Shuntfluss von im Median 1,04 l/min (25% Quartil: 0,74 l/min; 74% Quartil:

1,89 l/min), der über die Arteria subclavia aus der Aorta abfließt. Der Blutfluss im Shuntarm ist bei Dialysepatienten höher als bei Patienten mit physiologischer Gefäßsituation. Daher entzieht sich das Shuntvolumen möglicherweise aufgrund des frühen Abgangs der Brachialarterien aus dem Aortenbogen der Detektion mit der Bioimpedanzmethode, da dieses primär das Volumen der Aorta descendens zur Impedanzänderung betrachtet. Für die weiteren Berechnungen wurden die Werte des Transonic HD 03 Monitors um den Shuntfluss korrigiert ($CO_{\text{Transonic}} - \text{Shuntfluss}$) und mit den Daten des ICON Heartmonitor verglichen. Der Shuntfluss wurde nur zum Zeitpunkt 2 erhoben. Es ergaben sich folgende Werte für das um den Shuntfluss korrigierte Herzzeitvolumen [Tab.14]:

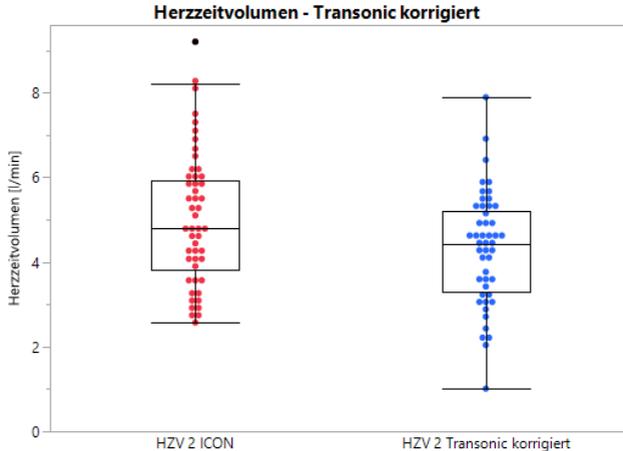


Abbildung 37- Verteilung des Herzzeitvolumens mit den um den Shuntfluss korrigierten Transonic-Werten. Die mit dem ICON Heartmonitor erhobenen Werte sind in Rot dargestellt. Die mit dem Transonic HD 03 Monitor erhobenen Werte in Blau. Der schwarze

Datenpunkt wurden zugleich in der Darstellung im Boxplot als Ausreißer gewertet.

Transonic korrigiert	Mittelwert	Std.- Abweichung	Median	25% Quartil	75% Quartil
Zeitpunkt 2	4,3	1,3	4,4	3,3	5,2
ICON					
Zeitpunkt 2	5	1,59	4,8	3,83	5,93

Tabelle 14- Korrigiertes Herzzeitvolumen in [l/min] zum Zeitpunkt 2

3.7. Vergleich der korrigierten Werte zum Messzeitpunkt 2

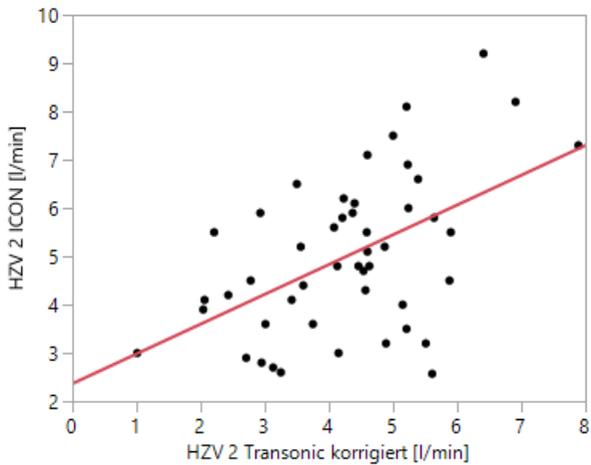
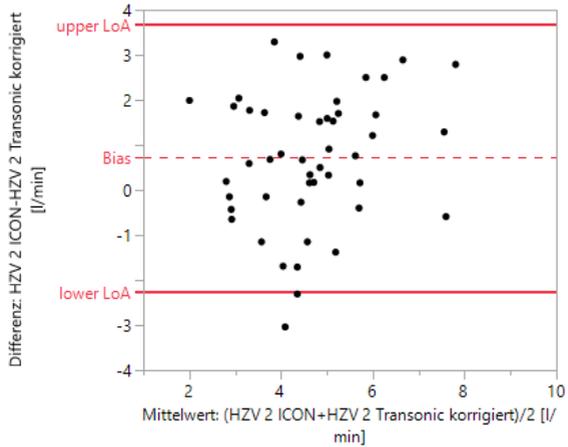


Abbildung 38- Bland-Altman-Diagramm und Korrelationsplot, korrigiertes Herzzeitvolumen, Messzeitpunkt 2

Für den Vergleich des Herzzeitvolumens zum Messzeitpunkt 2 ergab sich bei der Auswertung für das Bland-Altman-Diagramm ein Bias von 0,72 l/min (Standardabweichung 1,48 l/min). Das upper Limit of Agreement ergab 3,68 l/min und das lower Limit of Agreement -2,24 l/min. Die prozentualen Limits of Agreement im Vergleich zum durchschnittlichem Herzzeitvolumen der Transonic-Messung waren für das upper LoA 85,78 % und -52,21 % für das lower LoA. Der Bias war gemäß Shapiro-Wilk-Test normalverteilt, $p > 0,05$.

Die lineare Regressionsanalyse ergab einen Wert von 0,26 für r^2 mit $p < 0,0002$ Der Pearson Korrelationskoeffizient ergab $r = 0,52$ mit einem 95% Konfidenzintervall unten von 0,27 und oben von 0,70.

Als prozentualer Fehler ergab sich ein Mittelwert von 7,3 % mit einer Standardabweichung von 16,5 % für die einzelnen Datenpaare.

3.8. Bestimmung der Überwässerung mit dem ICON Heartmonitor

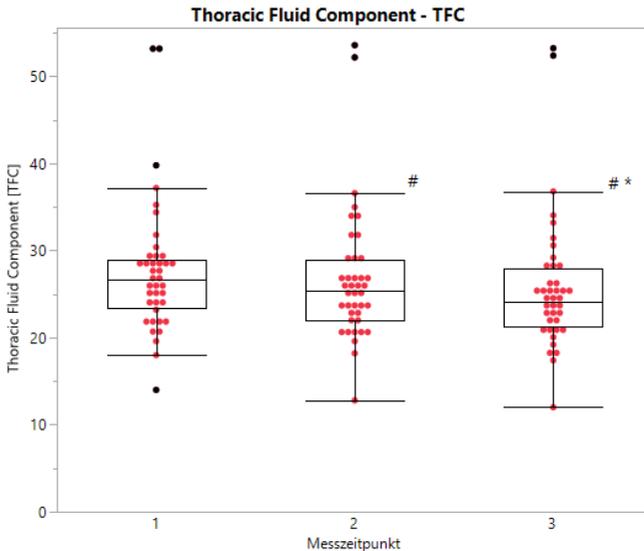


Abbildung 39- Verteilung Thoracic Fluid Component (TFC). Die Werte wurde in Rot dargestellt. In Schwarz sind Datenpunkte gekennzeichnet, die in der Boxplotdarstellung als Ausreißer gewertet wurden. Eine signifikante Abnahme des TFC zum Messzeitpunkt 1 wurde mit # gekennzeichnet. Eine signifikante Abnahme vom Zeitpunkt 2 zum Zeitpunkt 3 wurde mit * gekennzeichnet

Der Wert für die *Thoracic Fluid Component* fiel während der Dialyse vom Zeitpunkt 1 mit im Mittelwert 27,7 zum Zeitpunkt 2 mit im Mittelwert 26,7 ab. [Tab. 15] Die Reduktion des TFC um im Mittel 1,02 zeigte sich im gepaarten T-Test signifikant (Standardabweichung 1,26 und $p < 0,0001$). Vom Zeitpunkt 2 zum Zeitpunkt 3 fiel der Wert weiter signifikant um 1,02 mit einer Standardabweichung von 1,3 ab ($p < 0,0001$). Vom Zeitpunkt 1 zum

Zeitpunkt 3 zeigte sich ebenfalls eine signifikante Reduktion des TFC um im Mittel 2,04 mit einer Standardabweichung von 2,1 ($p < 0,0001$).

Die Daten zu den einzelnen Messpunkten waren aufgrund von Ausreißern nicht normalverteilt. Die Differenz der einzelnen Messpunkte zueinander war jedoch normalverteilt, sodass ein gepaarter T-Test signifikante Veränderungen zeigte.

TFC	Mittelwert	Std.- Abweichung	Median	25% Quartil	75% Quartil
Zeitpunkt 1	27,7	7,6	26,7	23,4	29
Zeitpunkt 2	26,7	7,8	25,4	22	29
Zeitpunkt 3	25,7	7,9	24,1	21	28

Tabelle 15- Thoracic Fluid Component (TFC)

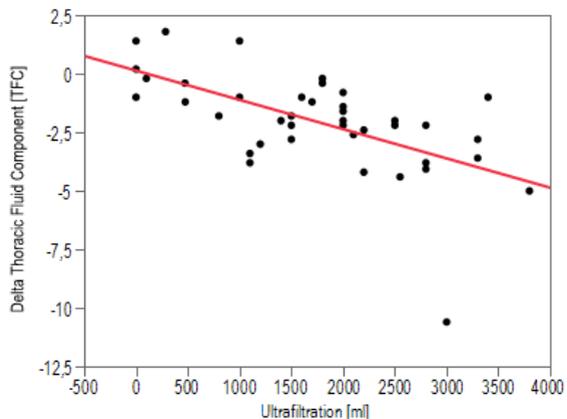


Abbildung 40- Korrelationsplot Delta TFC - Ultrafiltration

Der Unterschied der Werte vom Zeitpunkt 1 zum Zeitpunkt 3 wurde als Delta TFC bezeichnet und mit der Ultrafiltration korreliert. Dabei

ergab die lineare Regressionsanalyse einen Wert von 0,36 für r^2 mit $p < 0,0001$. [Abb 40] Der Pearson Korrelationskoeffizient ergab $r = -0,58$ mit einem 95% Konfidenzintervall unten von -0,75 und oben von -0,32.

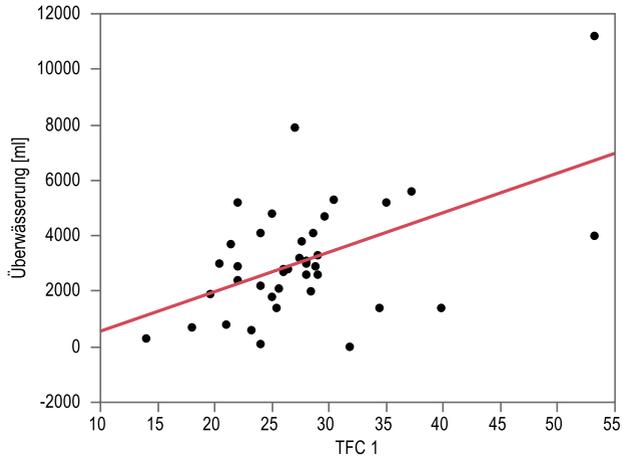


Abbildung 41- Korrelationsplot Überwässerung - TFC 1

Die Korrelation der mit dem mittels Bioimpedanzspektroskopie (Body Composition Monitor) bestimmten Überwässerung und der mit dem ICON Heartmonitor erhobenen Thoracic Fluid Component ergab in der linearen Regressionsanalyse einen Wert von 0,26 für r^2 mit $p < 0,0006$. [Abb 41] Der Pearson Korrelationskoeffizient ergab $r = -0,50$ mit einem 95% Konfidenzintervall unten von 0,23 und oben von 0,71.

3.9. Weitere Analysen

Die mit dem Body Composition Monitor bestimmte Überwässerung und die Werte für NT-proBNP waren nicht normalverteilt und konnten auch nicht durch Transformation bzw. Ausschluss von Ausreißern in eine Normalverteilung überführt werden. Es zeigte

sich ein Median für die Überwässerung von 2,9 l (25 % Quartil: 2 l; 75 % Quartil: 4,1 l) mit drei Ausreißern mit Werten von 7,2 und 7,9 sowie 11,2 Litern. Klinisch konnte dies bestätigt werden.

Für die Messwerte des NT-pro-BNP zeigte sich ein Median von 5800 ng/l (25 % Quartil: 1700 ng/l; 75 % Quartil: 17600 ng/l) mit ebenfalls Ausreißern von bis zu 104.000 ng/l. Die Ausreißer der Überwässerung stimmten nicht mit den Ausreißern des NT-pro-BNP überein.

Im Folgenden sind die Ergebnisse graphisch dargestellt:

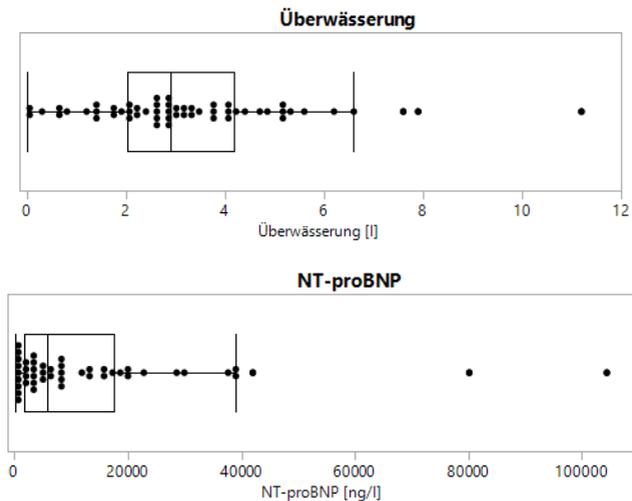


Abbildung 42 – Darstellung der mit dem Body Composition Monitor erhobenen Werte für Überwässerung und der im Zentrallabor erhobenen Werte für NT-pro-BNP

Weitere Analysen, wie zum Beispiel die Auswertung nach Shuntseite (rechts/links) oder Shuntposition (Oberarm/Unterarm) ergaben keine verbesserten Ergebnisse.

4. Diskussion

Diese Studie zeigte, dass die Bestimmung des Herzzeitvolumens mit dem Transonic HD 03 und dem ICON Heartmonitor im direkten Vergleich keine zuverlässig übereinstimmenden Werte lieferte. Die Ergebnisse waren bei Betrachtung der Einzelwerte, sowie bei der Betrachtung im Trend außerhalb der geforderten Abweichungen und auch außerhalb eines klinisch akzeptablen Bereichs. Für die Einzelwerte zeigte sich eine bessere Übereinstimmung am Anfang der Hämodialysebehandlung. So waren die prozentualen Limits of Agreement zum Messzeitpunkt 1 im Bland Altmann Diagramm + 25% für das Upper Limit of Agreement und – 63% für das Lower Limit of Agreement. Zum Messzeitpunkt 3 verschlechterte sich die Übereinstimmung und es zeigten sich weitere Grenzen von + 56% für das upper Limit of Agreement und – 75 % für das Lower Limit of Agreement.

Ähnliche Untersuchungen an Hämodialysepatienten konnten in der Literatur nicht ausgemacht werden. Eine mögliche Begründung kann in der Veränderung des Wassergehalts der einzelnen Kompartimente und somit veränderter Impedanz vermutet werden. Vergleichsstudien zwischen der Bioimpedanzkardiografie und anderen Methoden zur Bestimmung des Herzzeitvolumens finden sich vor allem im Rahmen von Herzkatheteruntersuchungen und Herzoperationen, sowie auf Intensivstationen. In diesen Studien zeigte sich zum einen eine bessere Übereinstimmung der Messergebnisse mit der Vergleichsmethode und zum anderen keine Verschlechterung der Übereinstimmung im Verlauf der Untersuchung. In einer älteren Arbeit aus dem Jahr 1977 von

Keller et al. konnte eine Abnahme der thorakalen Grundimpedanz im Verlauf einer Hämodialysebehandlung gezeigt werden, welche mit der Ultrafiltration signifikant korrelierte. Es wurde angenommen, dass eine Veränderung der Grundimpedanz bei wiederholten Messungen bei dem gleichen Patienten zu Fehlern führt. Ebenso zeigen sich interindividuell große Unterschiede zwischen der Höhe der Ultrafiltration und der Veränderung der Bioimpedanz [57]. Dies könnte eine Verschlechterung der Übereinstimmung im Verlauf der Dialysebehandlung erklären, da nur die Messungen mit dem ICON Heartmonitor von diesem Fehler betroffen wären.

Die von uns postulierte Korrektur der gemessenen Werte mit dem ICON Heartmonitor um den Shuntfluss erbrachte zum Zeitpunkt 2 lediglich verschobene Werte der Limits of Agreement der Messmethoden, wodurch die Hypothese zu verwerfen war.

In der Trendanalyse war ein signifikanter Abfall des Blutdrucks und des Herzzeitvolumens über die Dauer der Dialysebehandlung nachzuweisen. Dies deckt sich mit der allgemeinen klinischen Erfahrung. Die statistische Auswertung musste grafisch in Polardiagrammen erfolgen, da keine Normalverteilung des Bias gegeben war und somit eine Auswertung im Bland Altman Diagramm nicht zulässig war. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass Veränderungen des Herzzeitvolumens über die Zeit erkannt werden konnten.

Bei ausschließlicher Betrachtung der Werte des Transonic HD 03 Monitor konnten bereits zuvor in unserer Abteilung publizierte

Ergebnisse bestätigt werden. So zeigte sich ein Abfall des Herzindex gemessen mit dem Transonic HD 03 von 10 % vom Anfang zum Ende der Dialyse [56].

Im Folgenden erfolgt eine Analyse des Methodenvergleichs im Detail zu den einzelnen Messzeitpunkten, im Trend und für die um den Shuntfluss korrigierten Werte.

4.1. Analyse der Ergebnisse im Detail

4.1.1. Analyse zu den einzelnen Messpunkten

Diese Studie zeigte beim Vergleich der absoluten Werte zu den einzelnen Messpunkten weder für das Herzzeitvolumen noch für den Herzindex eine Übereinstimmung der Werte innerhalb der von Critchley et al. geforderten $\pm 30\%$ Grenze im Vergleich zur Referenzmethode.

Für das Herzzeitvolumen waren innerhalb dieser Grenzen bei der Betrachtung der einzelnen Wertepaare in einer Konkordanzanalyse 67% der Messwerte zum Zeitpunkt 1. Unterhalb dieser Grenze waren 33% der Messwerte angesiedelt. Zum Messzeitpunkt 2 befanden sich 68 % der Messerwerte innerhalb der Grenzen. Dabei waren 10% der Messwerte darüber und 22% der Messwerte unterhalb der Grenze zu finden. Zum Messzeitpunkt 3 waren 55% der Messwerte innerhalb der Grenze. 18% der Messwerte waren höher und 27% der Messwerte waren niedriger.

Für den Herzindex waren innerhalb dieser Grenzen bei der Betrachtung der einzelnen Wertepaare in einer Konkordanzanalyse 67% der Messwerte zum Zeitpunkt 1. Unterhalb dieser Grenze waren 33% der Messwerte angesiedelt. Zum Messzeitpunkt 2 befanden sich 68% der Messwerte innerhalb der Grenzen. Dabei waren 10% der Messwerte darüber und 22% der Messwerte unterhalb der Grenze zu finden. Zum Messzeitpunkt 3 waren 57% der Messwerte innerhalb der Grenze. 12% der Werte waren höher und 31% der Werte waren niedriger.

In der Auswertung von Herzzeitvolumen und Herzindex im Bland-Altman-Diagramm zeigten sich sehr weite Limits of Agreement, die die geforderte $\pm 30\%$ Abweichung größtenteils deutlich überschritten. Generell kann eine Messmethode akzeptiert werden wenn die Limits of Agreement in einen klinischen akzeptablen Bereich fallen, dies war jedoch bei den erhobenen Werten nicht der Fall [57].

Aus der Konkordanzanalyse ist ersichtlich, dass innerhalb der $\pm 30\%$ Grenze im Durchschnitt nur 64% der Werte des Herzzeitvolumens und 64% der Werte des Herzindex waren.

Die lineare Regressionsanalyse zeigte eine signifikante Korrelation der Werte. Zum Beispiel ergab sich ein Wert für r von 0,60 für das Herzzeitvolumen zum Messzeitpunkt 1, der jedoch im Verlauf der Dialyse auf $r= 0,40$ abgenommen hat. Für das Herzzeitvolumen wurden die Korrelationswerte im Verlauf der Dialyse schlechter. Für den Herzindex dagegen verhielt es sich genau andersrum und die Werte haben sich im Verlauf verbessert. Das Existieren einer

Korrelation wird in der Literatur auch beschrieben, da der gleiche Wert beim gleichen Patienten erhoben wird muss eine gewisse Korrelation existieren. Dies besagt jedoch nur, dass eine Verbindung zwischen den Wertepaaren existiert und ist nicht geeignet um die Übereinstimmung zu beschreiben [58].

4.1.2. Analyse der Messergebnisse im Trend

Zum Vergleich von Messmethoden im Trend wurde von Critchley et al. 2010 eine Grenze von $\pm 10\%$ für gute Übereinstimmung und $\pm 20\%$ für akzeptable Übereinstimmung festgelegt. Für die empfohlene graphische Auswertung im Polardiagramm wurden keine Zahlenwerte angegeben, ab wann genau die neue Messmethode zu akzeptieren ist, sondern nur die Aussage, dass die meisten Datenpunkte innerhalb der $\pm 20\%$ Grenze für akzeptable Übereinstimmung oder innerhalb der $\pm 10\%$ Grenze für gute Übereinstimmung liegen sollten [53].

Im Folgenden sind die Werte für das Herzzeitvolumen und den Herzindex im Trend zusammengefasst [Tab.16]:

	HZV $\pm 20\%$	HZV $\pm 10\%$	HI $\pm 20\%$	HI $\pm 10\%$
Trend 1	82%	59%	94%	76%
Trend 2	92%	73%	94%	71%
Trend 3	78%	51%	82%	71%

Tabelle 16- Zusammenfassung der graphischen Auswertung im Polardiagramm, Angabe in % der gesamt Wertepaare

Aus der Auswertung für das Polardiagramm lässt sich folgern, dass die neue Methode das Herzzeitvolumen und den Herzindex im Trend nachbilden kann. In dieser Auswertung ist jedoch ein Hintergrundrauschen der Daten mit sehr kleinen Werten nicht ausgeschlossen, daher erfolgte zur weiteren Beurteilung eine Konkordanzanalyse, bei der Werte im Bereich von $\pm 10\%$ um den Ursprung ausgeschlossen wurden. Beim Herzzeitvolumen

wurden Daten im Bereich von $-0,5$ bis $0,5$ l/min und beim Herzindex im Bereich von $-0,3$ bis $0,3$ (l/min)/m² ausgeschlossen [53]. Dadurch verringerte sich die Anzahl der Datenpunkte enorm. Im Folgenden sind die Ergebnisse der Konkordanzanalyse zusammengefasst [Tab.17]:

	Herzzeitvolumen		Herzindex	
	Anzahl der Datenpunkte	± 20% Grenze	Anzahl der Datenpunkte	± 20% Grenze
Trend 1	16	4 (25%)	17	7 (41%)
Trend 2	14	2 (14%)	14	2 (14%)
Trend 3	25	2 (8%)	24	2 (8%)

Tabelle 17- Zusammenfassung der Ergebnisse der Konkordanzanalyse; Angabe in absoluten Werten (Prozentwert)

Die guten Daten der graphischen Auswertung im Polardiagramm konnten in der Konkordanzanalyse mit Ausschlusszonen für sehr kleine Werte leider nicht bestätigt werden, so dass das gute Ergebnis auch auf ein Hintergrundrauschen zurückgeführt werden kann.

Für die weitere Analyse der Daten waren die einzelnen Werte für die jeweiligen Messgeräte nicht normalverteilt. Jedoch ergab sich für die Messung im Trend 3 eine Normalverteilung des Bias, so dass eine Auswertung im Bland-Altman-Diagramm erfolgen konnte. Es zeigten sich ein Bias von -0,69 l/min und sehr weite Limits of Agreement mit 2,21 l/min (216%) oberen LoA und -3,59 l/min (-351%) unteren LoA für das Herzzeitvolumen. Für den Herzindex betrug der Bias -0,2 (l/min)/m² mit oberen LoA von 1,56 (l/min)/m² und unteren LoA von -1,96 (l/min)/m². Eine prozentuale Angabe der Werte konnte bei nicht normalverteilten Daten des Herzindex der Transonic-Messung nicht erfolgen. Das für die Trendanalyse eher ungeeignete Bland-Altman-Diagramm müsste durch die Abhängigkeit der Datenpunkte von verschiedenen Messzeitpunkten kleiner Standardabweichungen

und damit engere Limits of Agreement ergeben, für die eine Korrektur existiert [53]. Da in dieser Studie dieser Effekt jedoch nicht beobachtet werden konnte, wurde darauf verzichtet. Da die Limits of Agreement nicht in einem klinisch akzeptablen Bereich liegen und die Konkordanzanalyse mit Ausschlusszonen sehr wenig Übereinstimmung zeigte, kann nicht von einer zuverlässigen Darstellung von Trends im Herzzeitvolumen und im Herzindex ausgegangen werden. Die Konkordanzanalyse mit Ausschlusszonen ist bei geringer Anzahl an Wertepaaren jedoch kritisch zu betrachten.

4.1.3. Analyse der korrigierten Werte für das Herzzeitvolumen

Das korrigierte Herzzeitvolumen wurde nur zum Messzeitpunkt 2 berechnet da der Shuntfluss nur einmal in der Mitte der Dialyse erhoben wurde. Es zeigten sich folgende Werte [Tab.18]:

HZV _{korrigiert}	Bias	upper LoA	lower LoA	r ²	r	prozentualer Fehler
Messzeitpunkt 2	0,72 ±1,48	3,68 (86%)	-2,24 (-52%)	0,26	0,52 (0,27; 0,70)	7,3 % ± 16,5 %
HZV _{nativ}						
Messzeitpunkt 2	-0,7 ± 1,58	2,40 (42%)	-3,80 (-67%)	0,28	0,53 (0,3; 0,71)	-12% ± 33%

Tabelle 18- Zusammenfassung der Ergebnisse für das um den Shuntfluss korrigierte Herzzeitvolumen zum Messzeitpunkt 2, Angabe der Ergebnisse in Form von: Bias: Wert± Standardabweichung [l/min], LoA: Wert (prozentual im Vergleich zur Referenzmethode) [l/min], r: Wert (oberes und unteres 95% Konfidenzintervall, prozentualer Fehler: Wert ± Standardabweichung

Im Vergleich zu den Messergebnissen der nativen Daten zeigten sich die Limits of Agreement lediglich Vershoben. Die Korrelation war nicht gebessert.

4.2. Probleme der Validierung von neuen Messverfahren

Bei der Validierung von neuen Messverfahren zur Bestimmung des Herzzeitvolumens sind zwei Hauptprobleme bekannt. Zum einen

die Wahl der Referenzmethode und deren Präzision in der Messung des Herzzeitvolumens. Und zum anderen die statistische Auswertung der Ergebnisse, die in der Vergangenheit sehr uneinheitlich erfolgt ist.

Die Validierung von neuen Messmethoden zur Bestimmung des Herzzeitvolumens erfolgt im Vergleich mit Referenzmethoden, daher ist die Genauigkeit der Referenzmethode entscheidend. Von mehreren Autoren werden invasive Verfahren mit Thermodilutionsmethode wie Pulmonalkatheter oder auch Swan-Ganz-Katheter sowie Herzzeitvolumenmessung mit dem Picco System als Goldstandard angesehen [59]. Andere Autoren hingegen bezeichnen eine Messung mittels Flussprobe in der Aorta als solchen [53]. Diese sind aufgrund der Invasivität auf tierexperimentelle Studien limitiert. Und wieder andere Autoren sind der Meinung, dass aktuell gar kein Goldstandard existiert [26]. In einem Versuchsaufbau von Mackenzie et al. wurden in einem künstlichen Kreislauf mit einer Pumpe, die fest auf einen Fluss von 5 l/min eingestellt war, die Reproduzierbarkeit von Thermodilutionsmethoden zur Flussbestimmung getestet. Selbst unter diesen optimalen Bedingungen konnte in diesem Versuchsaufbau nur ein Standardfehler von 10% erreicht werden [60].

Ein weiteres Problem besteht darin, dass es für Studien zum Vergleich von Messmethoden für das Herzzeitvolumen keinen Konsens über die Durchführung in Bezug auf klinische Bedingungen, Anzahl der Messungen und Anzahl der Probanden gibt. Häufig sind Studien mit nur sehr wenigen Probanden zu

finden [26]. Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte sehr uneinheitlich. Die Darstellung der absoluten Messwerte sollte, wie bereits unter Punkt 2.7 Statistik beschrieben in einem Bland-Altman Diagramm erfolgen mit der Angabe des durchschnittlichen Herzzeitvolumens, des Bias, den *Limits of Agreement* und einem prozentualen Fehler. Laut einer Metaanalyse von Critchley et al. 1999 ist eine neue Methode zu akzeptieren, wenn sie innerhalb eines Fehlers von $\pm 30\%$ im Vergleich zu einer gängigen Referenzmethode ist [49]. Eine weitere Metaanalyse von Critchley et al. 2010 kam zu dem Schluss, dass zum einen die Auswertung von Trendverläufen in Studien nur sehr selten zu finden ist und, dass für diese Darstellung das Bland-Altman-Diagramm weniger geeignet ist. Denn die Auswertung im Bland-Altman-Diagramm nimmt zum einen an, dass die Messpunkte voneinander unabhängig sind, was aber bei wiederholten Messungen zur Trenderstellung nicht zutrifft. Dies führt zu kleineren Standardabweichungen und einer Unterschätzung der Abweichung der tatsächlichen Messung. Zum anderen existieren keine genauen Vorgaben, wie die *Limits of Agreement* bei wiederholten Messungen statistisch zu bewerten sind und ab wann eine neue Messmethode akzeptiert werden kann. Zur Lösung wurde von Critchley et al. 2010 unter anderem die Möglichkeit der Darstellung der Daten in einem Polardiagramm vorgestellt [53].

4.3. Bioimpedanzkardiographie im Vergleich zu anderen gängigen Verfahren

Die Anforderungen an ein ideales Verfahren zur Bestimmung des Herzzeitvolumens sind ein nicht invasives, kontinuierliches Messverfahren, das Untersucher unabhängig, kosteneffizient und zuverlässig ist [61]. Diese Kriterien werden von der Electrical Cardiometry größtenteils erfüllt. Das wichtigste Kriterium der Zuverlässigkeit der erhobenen Daten ist jedoch umstritten und verschiedene Vergleichsstudien kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen, die im Folgendem vorgestellt werden.

Im Vergleich der Electrical Cardiometry mit der Thermodilution über einen Pulmonalkatheter zeigte sich in einer Studie von Rajput et al. an Patienten, die sich einer koronaren Bypassoperation unterzogen, ein durchschnittlicher Bias von 0,18 l/min mit Limits of Agreement von 0,89 l/min oben und -1,25 l/min unten. Der prozentuale Fehler reichte von 22 bis 32%. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Electrical Cardiometry eine klinisch akzeptable Übereinstimmung mit der Thermodilution zur Bestimmung des Herzzeitvolumens erreicht [62].

Beim Vergleich der Electrical Cardiometry in einer Studie von Zoremba et al. bei Intensivpatienten mit dem Pulmonalkatheter zeigte sich ein Bias von $-0,05 \pm 0,71$ l/min mit Limits of Agreement oben von 1,37 l/min und unten von -1,47 l/min was zu einem prozentualen Fehler von 26,5 % führte. Die Autoren kamen ebenfalls zu dem Entschluss, dass das Verfahren eine hinreichend

genaue Übereinstimmung für die Bestimmung hämodynamischer Parameter liefert [63].

In einer Studie von Petter et al., die ebenfalls die Methode der Electrical Cardiometry mit dem Pulmonalkatheter bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie bei diagnostischen Rechtsherzkatheteruntersuchungen verglichen hatte, zeigte sich ein anderes Ergebnis. Dabei wurden die Methoden in Ruhe, unter Belastung und während der Inhalation von NO aufgezeichnet. In Ruhe zeigte sich ein Bias von 0,9 l/min, unter Belastung 2,84 l/min und während der NO-Inhalation 0,44 l/min. Die Limits of Agreement waren 4,45 l/min oben und -2,65 l/min unten in Ruhe. Unter Belastung zeigte sich ein oberer Wert von 12,1 l/min und ein unterer Wert von -6,42 l/min. Während der NO-Inhalation zeigten sich etwas engere Grenzen von 2,60 l/min oben und -1,72 l/min unten. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Electrical Cardiometry keine ausreichend genauen Daten liefert, die einen Austausch der Methoden rechtfertigen würden [64].

Im Vergleich der Electrical Cardiometry mit der tranösophagealen Doppleruntersuchung zeigte sich in einer Studie von Schmidt et al. ein Bias von 0,18 l/min mit Limits of Agreement von oben 1,36 l/min und unten -0,99 l/min. Der prozentuale Fehler betrug 29%. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Electrical Cardiometry hinreichend genaue Messergebnisse liefert, sodass die Methoden austauschbar verwendet werden können [65].

Ein Vergleich der Electrical Cardiometry mit im Magnetresonanztomographen bestimmten Werten des

Herzzeitvolumens ergab hingegen wieder ungenaue Ergebnisse, bei denen als Methodenkritik jedoch angebracht werden kann, dass die Werte auf Grund technischer Einschränkungen nicht zeitgleich erhoben werden konnten. Es zeigte sich ein Bias von 1,2 l/min mit Limits of Agreement von 4,56 l/min oben und -1,54 l/min unten was zu einem prozentualen Fehler von 51% führte. Daher konnten die Autoren einen Austausch beider Methoden nicht empfehlen [27].

Die Electrical Cardiometry hat Kritikpunkte von älteren Bioimpedanzverfahren zur Bestimmung des Herzzeitvolumens wie unterschiedliche Elektroden und Elektrodenpositionen oder ein Algorithmus der sehr stark von Veränderungen während der Atmung oder Einflüssen von anderem Gewebe im Thorax beeinflusst ist überwunden. Dennoch scheint es den absoluten Messergebnissen in manchen Studien an hinreichender Genauigkeit zu mangeln. In der Gesamtschau ist kein klares Bild von der Zuverlässigkeit der Methode ersichtlich, sodass auf Grund der Daten anderer Autoren die Austauschbarkeit von etablierten Methoden zur Messung des Herzzeitvolumens nicht empfohlen werden kann.

4.4. Transonic HD 03 als Referenzmethode

Der Transonic HD 03 Monitor ist ein bei Dialysepatienten etabliertes Messsystem für das Herzzeitvolumen und den Shuntfluss, welches sich als invasive Methode einer Ultraschall-Dilution bedient. Die Wahl als Referenzmethode bietet sich an, da neben der ohnehin erforderlichen Shuntpunktion keine weiteren Gefäßzugänge während der Hämodialyse erforderlich sind.

Im Vergleich mit einer Flussprobe im Tiermodell zeigte sich in der linearen Regressionsanalyse ein Wert für r von 0,95. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine gute Übereinstimmung zwischen beiden Methoden besteht [66]. Im Vergleich des Transonic HD 03 Monitors mit der Bestimmung des Herzzeitvolumens mittels Pulmonalkatheter zeigte sich an Patienten, die nach einer Herzoperation an der Dialyse waren, ebenfalls eine gute Übereinstimmung. Die lineare Regressionsanalyse ergab einen Wert für r von 0,97 [67]. Leider erfolgte in beiden Studien die statistische Auswertung nur mit einer linearen Regressionsanalyse und nicht mit der von Bland und Altman empfohlenen Methode.

4.5. Volumenstatus

In dieser Arbeit konnten die zuvor von Wynne et al. publizierte Erkenntnisse zur Korrelation der Thoracic Fluid Component mit der Ultrafiltration bestätigt werden. Wynne et al. zeigten in einer Studie

bei 41 Dialysepatienten, dass eine direkte Korrelation des TFC-Werts mit der Ultrafiltration existiert ($r = 0.579$, $P = 0.0003$ [68]).

In unseren Daten fiel der TFC-Wert im Verlauf der Dialyse ebenfalls signifikant ab. Die Korrelation zur am Dialysegerät eingestellten Ultrafiltration war ebenfalls moderat, aber signifikant mit $r^2 = 0,36$ und dem Pearson Korrelationskoeffizienten von $r = -0,58$. Im Vergleich mit den Werten für die Überwässerung, die mit dem Body Composition Monitor erhoben wurden, zeigte sich eine ebenfalls moderate aber signifikante Korrelation mit $r^2 = 0,26$ und $r = -0,5$.

Als Unterstützung zur klinischen Einschätzung der Überwässerung und als objektive Maßeinheit scheint der TFC-Wert geeignet zu sein. Für die tatsächliche Steuerung des Flüssigkeitsentzugs wäre eine Maßeinheit mit fest definierten Grenzen wünschenswert.

4.6. Resümee des Methodenvergleichs

In Gesamtschau der statistischen Auswertungen der absoluten Werte, sowie der Werte im Trend kann nicht von einer Übereinstimmung der beiden Messmethoden ausgegangen werden. Damit reißen sich die Ergebnisse in die bereits zuvor genannten Studien ein, die zum Teil von guter Übereinstimmung aber auch von fehlender Übereinstimmung berichteten. Weitere Studien sind erforderlich, um Einflussfaktoren auf ein positives oder negatives Übereinstimmungsergebnis zu identifizieren. Für die Aussage, ob zwei Methoden austauschbar zu verwenden sind,

wäre für die Auswertung im Polardiagramm eine genau Grenze in Form eines Zahlenwerts hilfreich, der besagt, wie viele Datenpunkte sich innerhalb der jeweiligen Grenzen befinden sollten.

5. Zusammenfassung

In dieser Studie wurde an 56 Hämodialysepatienten die Übereinstimmung der Messung hämodynamischer Parameter mit dem auf der Elektrischen Kardiometrie beruhendem ICON Herzmonitor mit dem Transonic HD 03 Monitor und der Bioimpedanzspektroskopie als Standardverfahren überprüft. Dazu wurden während der regulären Hämodialysesitzungen die hämodynamischen Parameter zeitgleich mit beiden Messmethoden erhoben. Die statistische Auswertung der absoluten Werte erfolgte zu drei Zeitpunkten und der Vergleich in der Aufzeichnung von Veränderungen über die Zeit in drei definierten Trends. Die beiden Messmethoden zeigten in dieser Studie weder für die absoluten Messwerte noch für die Trends eine prinzipielle Übereinstimmung. Die Limits of Agreement in der Auswertung für das Bland-Altman-Diagramm waren außerhalb eines klinisch akzeptablen Bereichs und in der Konkordanzanalyse für die Beurteilung von Trends verblieben nur noch wenige Werte innerhalb der definierten $\pm 20\%$ Grenze für eine akzeptable Übereinstimmung. Die Korrektur der mit dem Transonic HD 03 erhobenen HZV Werte um den Shuntfluss, gemäß unserer Hypothese, erbrachten im Vergleich keine verbesserten Werte.

Die mit dem ICON gemessene Überwässerung war mit der am Dialysegerät eingestellten Ultrafiltration ($r = -0,58$; 95% Konfidenzintervall unten von $-0,75$ und oben von $-0,32$) und mit der mit der Bioimpedanzspektroskopie erhobenen

Überwässerung moderat korreliert ($r = -0,50$ mit einem 95% Konfidenzintervall unten von 0,23 und oben von 0,71).

Weitere Studien sind erforderlich, um mögliche Einflussfaktoren auf die Elektrische Kardiometrie zu identifizieren, um eine klinische Nutzung zu ermöglichen. Denn die Stärken der Electrical Cardiometry wie eine nicht invasive Messung, die in der Durchführung sehr einfach ist und die kontinuierliche Aufzeichnung hämodynamischer Parameter sind erhebliche Vorteile im Vergleich zu bestehenden Methoden. Weiterhin könnten Untersuchungen in einem instabileren Patientenkollektiv Hinweise darauf geben ob klinische Events wie ein Blutdruckabfall frühzeitig durch Veränderungen in den gemessenen Werten wie dem Herzzeitvolumen erkannt werden können, auch wenn die absoluten Messwerte wie in unserer Studie von der Referenzmethode abweichen.

VII. Literatur

- [1] Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, Dr. Bettina Albers: SGLT2-Hemmer verlangsamen das Fortschreiten der chronischen Nierenkrankheit; Abgerufen am 28.12.2019.
- [2] U. Frei, H.-J. S.-H.: Nierenersatztherapie in Deutschland. Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006/2007.
- [3] Flythe, J. E.; Kimmel, S. E.; Brunelli, S. M.: Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality. In: *Kidney International* 79 (2011) 2, S. 250–57.
- [4] Davenport, A.: Intradialytic complications during hemodialysis. In: *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis* 10 (2006) 2, S. 162–67.
- [5] Antonelli, M.; Levy, M.; Andrews, P. J. D.; Chastre, J.; Hudson, L. D.; Manthous, C.; Meduri, G. U.; Moreno, R. P.; Putensen, C.; Stewart, T.; Torres, A.: Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27–28 April 2006. In: *Intensive care medicine* 33 (2007) 4, S. 575–90.
- [6] Leyboldt, J. K.; Lindsay, R. M.: Hemodynamic Monitoring During Hemodialysis. In: *Advances in renal replacement therapy* 6 (1999) 3, S. 233–42.
- [7] A. Santoro et al.: A Haemodynamic Study of Hypotension During Haemodialysis Using Electrical Bioimpedance

Cardiography. In: Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 1990, S. 147–53.

- [8] B. Straver et al.: Systemic Vascular Resistance in Intradialytic Hypotension Determined by Means of Impedance Cardiography. In: Blood Purification 1998 16, S. 281–89.
- [9] Kuhlmann (u.a.): Nephrologie. Pathophysiologie - Klinik - Nierenersatzverfahren, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart, New York 2015.
- [10] Herold, G. (Hrsg.): Innere Medizin 2016. Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln 2016.
- [11] Kidney Disease Improving Global Outcomes; National Kidney Foundation: KDIGO 2012 Clical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.
- [12] Fresenius Medical Care: Abbildung Dialyseaufbau.
- [13] Gressner, A. M.; Arndt, T. (Hrsg.): Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. Berlin, Heidelberg 2019.
- [14] <http://leistungsverzeichnis.labor-gaertner.de/entry/183>: MVZ Labor Ravensburg.
URL: <http://leistungsverzeichnis.labor-gaertner.de/entry/183>. Abrufdatum 25.07.2022.

- [15] Brandes, R.; Lang, F.; Schmidt, R. F.: Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie, 32. Auflage 2019.
- [16] Pape, H.-C.; Kurtz, A.; Silbernagl, S.: Physiologie, 9., vollständig überarbeitete Auflage 2019.
- [17] Cheriex, E. C.; Leunissen, K. M.; Janssen, J. H.; Mooy, J. M.; van Hooff, J. P.: Echography of the inferior vena cava is a simple and reliable tool for estimation of 'dry weight' in haemodialysis patients. In: Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 4 (1989) 6, S. 563–68.
- [18] Prnjavorac, B.; Abduzaimović, K.; Jukić, J.; Sejdinović, R.; Mujarić, E.; Irejiz, N.; Hadzović-Dzuvo, A.; Jadrić, R.; Causević, A.; Semiz, S.; Bego, T.; Malenica, M.: Use of amino-terminal pro-B type natriuretic peptide as the parameter for long-term monitoring of water overload in patient with chronic kidney diseases. In: Medicinski glasnik : official publication of the Medical Association of Zenica-Doboj Canton, Bosnia and Herzegovina 8 (2011) 1, S. 116–20.
- [19] Onofriescu, M.; Hogas, S.; Voroneanu, L.; Apetrii, M.; Nistor, I.; Kanbay, M.; Covic, A. C.: Bioimpedance-guided fluid management in maintenance hemodialysis. A pilot randomized controlled trial. In: American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 64 (2014) 1, S. 111–18.
- [20] Brescia, M. J.; Cimino, J. E.; Appel, K.; Hurwich, B. J.: Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically

- created arteriovenous fistula. In: *The New England journal of medicine* 275 (1966) 20, S. 1089–92.
- [21] Ureña, P.: Arterial hypotension in dialysis. In: *Nephrologie* 22 (2001) 3, S. 105–13.
- [22] Keshaviah, P.; Shapiro, F. L.: A Critical Examination of Dialysis-Induced Hypotension. In: *American Journal of Kidney Diseases* 2 (1982) 2, S. 290–301.
- [23] Mark, A. L.: The Bezold-Jarisch reflex revisited. Clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. In: *Journal of the American College of Cardiology* 1 (1983) 1, S. 90–102.
- [24] Pschyrembel Redaktion: Pschyrembel; Herzminutenvolumen; Eingesehen am 12.01.2020.
- [25] Langgartner, J.; Schlmerich, J.: Was bringt der Pulmonalkatheter? ?Die Diskussion geht weiter. In: *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 40 (2003) 6, S. 459–61.
- [26] Hofer, C. K.; Schmid, U.; Zollinger, A.: Hämodynamisches Monitoring - Neue Aspekte des minimalinvasiven Herzzeitvolumen-Monitorings.
- [27] Trinkmann, F.; Berger, M.; Doesch, C.; Papavassiliu, T.; Schoenberg, S. O.; Borggreffe, M.; Kaden, J. J.; Saur, J.: Comparison of electrical velocimetry and cardiac magnetic resonance imaging for the non-invasive determination of cardiac output. In: *Journal of clinical monitoring and computing* 30 (2016) 4, S. 399–408.
- [28] Osyпка Medical: ICON Broschüre - Noninvasive Cardiac Output Electrical Cardiometry™; Abgerufen am 26.12.2019;

https://www.osypkamed.com/sites/default/files/public_resources/C2_C3_Brochure_EN_2014_A4_online_0.pdf.

- [29] Maria, A. N. de; Raisinghani, A.: Comparative Overview of Cardiac Output Measurement Methods. Has Impedance Cardiography Come of Age? In: Congestive Heart Failure 6 (2000) 2, S. 60–73.
- [30] Markus Osypka, P.: An Introduction to Electrical Cardiometry 2009.
- [31] Behrends, J.; Bischofberger, J.; Deutzmann, R.; Ehmke, H.; Frings, S.; Grissmer, S.; Hoth, M.; Kurtz, A.; Leipziger, J.; Müller, F.; Pedain, C.; Rettig, J.; Wagner, C.; Wischmeyer, E. (Hrsg.): Duale Reihe Physiologie 2016.
- [32] Nyboer, J.; Bagno, S.; Barnett, A.; Halsey, R. H.: Impedance Cardiograms and Differentiated-Impedance-Cardiograms - The Electrical Impedance Changes of the Heart in Relation to Electrocardiograms and Heart Sounds*. In: Annals of the New York Academy of Sciences 170 (1970) 2 International, S. 421–36.
- [33] van de Water, J. M.; Miller, T. W.; Vogel, R. L.; Mount, B. E.; Dalton, M. L.: Impedance Cardiography. In: Chest 123 (2003) 6, S. 2028–33.
- [34] Kubicek, W. G.; Patterson, R. P.; Witsoe, D. A.: Impedance Cardiography as a Noninvasive Method of Monitoring Cardiac Function and other Parameters of the Cardiovascular System. In: Annals of the New York Academy of Sciences 170 (1970) 2 International, S. 724–32.

- [35] Donald P. Bernstein, M. D.: A new stroke volume equation for the thoracic electrical bioimpedance: Theory and rationale. In: *Critical Care Medicine* 1986 Volume 14 (10).
- [36] Kossari, N.; Hufnagel, G.; Squara, P.: Bioreactance. A new tool for cardiac output and thoracic fluid content monitoring during hemodialysis. In: *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis* 13 (2009) 4, S. 512–17.
- [37] Transonic: Operator´s Manual.
- [38] Reuter, D. A.; Goetz, A. E.: Messung des Herzzeitvolumens. In: *Der Anaesthesist* 54 (2005) 11, 1135-51; quiz 1152-3.
- [39] Krivitski, N. M.: Theory and validation of access flow measurement by dilution technique during hemodialysis. In: *Kidney International* 48 (1995) 1, S. 244–50.
- [40] Transonic: Best Practices: Transonic, Hemodialysis Surveillance.
- [41] Stewart, G. N.: Researches on the Circulation Time and on the Influences which affect it. In: *The Journal of physiology* 22 (1897) 3, S. 159–83.
- [42] Boode, W. P. de; van Heijst, A. F. J.; Hopman, J. C. W.; Tanke, R. B.; van der Hoeven, H. G.; Liem, K. D.: Cardiac output measurement using an ultrasound dilution method. A validation study in ventilated piglets. In: *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 11 (2010) 1, S. 103–08.

- [43] Depner, T. A.; Krivitski, N. M.; MacGibbon, D.: Hemodialysis access recirculation measured by ultrasound dilution. In: ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992) 41 (1995) 3, M749-53.
- [44] Fresenius Medical Care Deutschland GmbH: Fresenius Medical Care Internet - BCM - Body Composition Monitor. <http://www.bcm-fresenius.de/index.html> Eingesehen am 25.03.2018. URL: <http://www.bcm-fresenius.de/index.html>.
- [45] Fresenius Medical Care: BCM - Body Composition Monitor, Broschüre; Abgerufen am 27.12.2019; http://www.fmc-my.com/pdf/body_composition_monitor/Body%20Composition%20Monitor.pdf.
- [46] Moissl, U. M.; Wabel, P.; Chamney, P. W.; Bosaeus, I.; Levin, N. W.; Bony-Westphal, A.; Korth, O.; Müller, M. J.; Ellegård, L.; Malmros, V.; Kaitwatcharachai, C.; Kuhlmann, M. K.; Zhu, F.; Fuller, N. J.: Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. In: Physiological measurement 27 (2006) 9, S. 921–33.
- [47] Chamney, P. W.; Wabel, P.; Moissl, U. M.; Müller, M. J.; Bony-Westphal, A.; Korth, O.; Fuller, N. J.: A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues. In: The American journal of clinical nutrition 85 (2007) 1, S. 80–89.
- [48] Aussage: Dr. med. Dipl.-Biochem. Sebastian Hörber, 21.01.2020.
- [49] Critchley, L. A. H.; Critchley, J. A. J. H.: A Meta-Analysis of Studies using Bias and Precision Statistics to Compare

- Cardiac Output Measurements Techniques. In: Journal of clinical monitoring and computing 15 (1999) 2, S. 85–91.
- [50] J.Martin Bland, Douglas G. Altman: STATISTICAL METHODS FOR ASSESSING AGREEMENT BETWEEN TWO METHODS OF CLINICAL MEASUREMENT. In: The Lancet 327 (1986) 8476, S. 307–10.
- [51] J. Tibballs; B.Med.Sci.; F.F.A.R.A.C.S.; M. Hochmann; B. App. Sci.; A. Osborne; and B. Carter: Accuracy of the BoMED NCCOM3 Bioimpedance Cardiac Output Monitor during Induced Hypotension: An Experimental Study in Dogs.
- [52] Christian W. Stetz; Rupert G. Miller; Gabriel E. Kelly; and Thomas A. Raffin: Reliability of the Thermodilution Method in the Determination of Cardiac Output in Clinical Practice.
- [53] Critchley, L. A.; Lee, A.; Ho, A. M.-H.: A critical review of the ability of continuous cardiac output monitors to measure trends in cardiac output. In: Anesthesia and analgesia 111 (2010) 5, S. 1180–92.
- [54] Narushima L, Artunc F, Heyne N, Bunz H: Hämodynamische Veränderungen während einer Dialysebehandlung gemessen mit einem nicht-invasiven Hämodynamik Monitor. Posterpräsentation am Kongress der DGfN 2018.
- [55] Keller, G.; Blumberg, A.: Monitoring of pulmonary fluid volume and stroke volume by impedance cardiography in patients on hemodialysis. In: Chest 72 (1977) 1, S. 56–62.
- [56] Haag, S.; Friedrich, B.; Peter, A.; Häring, H.-U.; Heyne, N.; Artunc, F.: Systemic haemodynamics in haemodialysis.

- Intradialytic changes and prognostic significance. In: Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 33 (2018) 8, S. 1419–27.
- [57] Froese, N.; Friesen, R.: Measurement of cardiac output--transtracheal Doppler versus thermodilution. In: Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie 38 (1991) 7, S. 931–34.
- [58] Giavarina, D.: Understanding Bland Altman analysis. In: Biochemia medica 25 (2015) 2, S. 141–51.
- [59] Michels, G.; Kochanek, M.: Repetitorium Internistische Intensivmedizin; S.59. Berlin, Heidelberg 2011.
- [60] Mackenzie, J. D.; Haites, N. E.; Rawles, J. M.: Method of assessing the reproducibility of blood flow measurement. Factors influencing the performance of thermodilution cardiac output computers. In: British heart journal 55 (1986) 1, S. 14–24.
- [61] Waal, E. E. C. de; Wappler, F.; Buhre, W. F.: Cardiac output monitoring.
- [62] Rajput, R. S.; Das, S.; Chauhan, S.; Bisoi, A. K.; Vasdev, S.: Comparison of Cardiac Output Measurement by Noninvasive Method with Electrical Cardiometry and Invasive Method with Thermodilution Technique in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. In: World Journal of Cardiovascular Surgery 04 (2014) 07, S. 123–30.
- [63] Zoremba, N.; Bickenbach, J.; Krauss, B.; Rossaint, R.; Kuhlen, R.; Schälte, G.: Comparison of electrical

- velocimetry and thermodilution techniques for the measurement of cardiac output. In: *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 51 (2007) 10, S. 1314–19.
- [64] Petter, H.; Erik, A.; Björn, E.; Göran, R.: Measurement of cardiac output with non-invasive Aesculon impedance versus thermodilution. In: *Clinical physiology and functional imaging* 31 (2011) 1, S. 39–47.
- [65] Schmidt, C.; Theilmeier, G.; van Aken, H.; Korsmeier, P.; Wirtz, S. P.; Berendes, E.; Hoffmeier, A.; Meissner, A.: Comparison of electrical velocimetry and transoesophageal Doppler echocardiography for measuring stroke volume and cardiac output. In: *British journal of anaesthesia* 95 (2005) 5, S. 603–10.
- [66] Kisloukhine, V. V.; Dean, D. A.: Validation of a novel ultrasound dilution method to measure cardiac output during hemodialysis. In: *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 42 (1996) 5, M906-7.
- [67] Nikiforov, Y. V.; Kisluchine, V. V.; Chaus, N. I.: Validation of a new method to measure cardiac output during extracorporeal detoxification. In: *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 42 (1996) 5, M903-5.
- [68] Wynne, J. L.; Ovadje, L. O.; Akridge, C. M.; Sheppard, S. W.; Vogel, R. L.; van de Water, J. M.: Impedance cardiography. A potential monitor for hemodialysis. In: *The Journal of surgical research* 133 (2006) 1, S. 55–60.

VIII. Anhang

1. Ethikantrag



Medizinische Klinik - Otfried-Müller-Str. 10 - 72076 Tübingen

An die
Ethik Kommission
Gartenstraße 47
72074 Tübingen

Medizinische Klinik

Abteilung Innere Medizin IV
Endokrinologie und Diabetologie
Angiologie
Nephrologie
Klinische Chemie

Ärztlicher Direktor
Prof. Dr. med. Hans-Ulrich Häring
Sektion Nieren- und Hochdruckkrankheiten
Leitung: PD Dr. med. Nils Heyne

Otfried-Müller-Straße 10
72076 Tübingen

Telefon: 07071 29-82711
Sekretariat 07071 29-83172
Fax: 07071 29-3174

Datum 20.04.2016

Betreff: Anschreiben Ethikkommission

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Luft,
Sehr geehrte Ethik-Kommission,

wir bitten die Ethik-Kommission in folgender Angelegenheit um eine Beratung.

Wir möchten in einer prospektiven Beobachtungsstudie 37 Dialysepatienten während der Hämodialyse mit einem nichtinvasiven, CE-zertifizierten Monitor zur Bestimmung von Herz-Kreislauf-Parametern überwachen und mit dem in der klinischen Routine angewendeten Transonic Gerät zur Bestimmung des Shuntflusses und des Herzzeitvolumens vergleichen.

Dabei ist unser primäres Ziel, zu zeigen, dass die nichtinvasive Messung gleichwertig ist.

Wir hoffen, der Prüfplan erweist sich als tragfähig und freuen uns auf Ihre Antwort. Für Rückfragen stehen wir jederzeit gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. med Hanno Bunz
Assistenzarzt

Prof. Dr. med Ferruh Artunc
Oberarzt Nephrologie

Universitätsklinikum Tübingen
Anstalt des öffentlichen Rechts
Sitz Tübingen

Geliskweg 3 - 72076 Tübingen
Telefonzentrale (07071) 29-0
www.medizin.uni-tuebingen.de

Steuer-Nr. 8615699402
Ust-Id-DE 446 889 674

Aufsichtsrat

Dr. Simone Schwanitz (Vorsitzende)
Vorstand
Prof. Dr. Michael Bamberg (Vorsitzender)
Gabriele Sonntag (Stellv. Vorsitzende)
Prof. Dr. Karl Ulrich Barz-Schmidt
Prof. Dr. Ingo B. Autenrieth
Klaus Tischler

Banken

Baden-Württembergische Bank Stuttgart
(BLZ 500 501 01) Konto-Nr. 7477 5037 93
IBAN: DE41 8005 0101 7477 5037 93
SWIFT-Nr.: SOLADEST

Kreissparkasse Tübingen
(BLZ 641 500 20) Konto-Nr. 14 144
IBAN: DE79 6415 0020 0000 0141 44
SWIFT-Nr.: SOLADEST1TUR



Medizinische Fakultät

Ethik-Kommission

Prof. Dr. med. Dr.h.c. mult. H.-P. Zenner
Vorsitzender

Telefon: +49 7071 29-77661

Telefax: +49 7071 29-5965

E-Mail:

ethik.kommission@med.uni-tuebingen.de

Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität
und am Universitätsklinikum Tübingen, Gartenstraße 47, 72074 Tübingen

Herrn Dr. med. Hanno Bunz
Medizinische Universitätsklinik
Innere Medizin IV
Otfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen

nachrichtlich:

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hans-Ulrich Häring

789/2017BO2
unsere Projekt-Nummer

27.11.2017 und 14.12.2017
erregungen am

14. Dezember 2017
Datum

Hämodynamisches-Assesment bei Dialysepatienten mittels nicht invasiver Messung der Kreislaufparameter mit electrical cardiometry (ICON).
Eingang: 27.11.2017: Anschreiben vom 22.11.2017, Prüflplan Version 1.1 vom 22.11.2017, Patienteninformation und Einwilligungserklärung, Information zum Datenschutz und Einwilligungserklärung, Erhebungsbogen
Eingang: 14.12.2017: geänderter Aufklärungstext

Sehr geehrter Herr Kollege,

die Unterlagen zu der von Ihnen geplanten Studie haben der Ethik-Kommission zur Beratung vorgelegen.

Danach bestehen gegen die Durchführung dieser Studie seitens der Kommission keine Bedenken.

Hinweis zum Aufklärungstext: Die Beschreibung des Studienablaufs ist sehr technisch und enthält einige medizinische Fachbegriffe. Es wird empfohlen, diesen Textabschnitt zu vereinfachen, damit er laienverständlicher wird.

Für die Durchführung Ihres Studienvorhabens wünschen wir viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Hans-Peter Zenner
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Seite 2: Allgemeine Hinweise zum Schreiben der Ethik-Kommission

Universitätsklinikum Tübingen
Anstalt des öffentlichen Rechts
Stb Tübingen
Otfriedweg 3 • 72076 Tübingen
Tel: 07141 929-0
www.med.uni-tuebingen.de
Steuer-Nr. 80156/04602
USt-Id. No. DE 448 889 674

Aufsichtsrat
Ulrich Steinbach (Vorsitzender)
Vorstand
Prof. Dr. Michael Bamberg (Vorsitzender)
Gabriele Schmitz (Stellv. Vorsitzende)
Prof. Dr. Karl Ulrich Bartz-Schmidt
Prof. Dr. Inga B. Autenrieth
Klaus Tischer

Baden-Württembergische Bank Stuttgart
BLZ 600 501 01 Kont.-Nr. 7477 5037 93
IBAN: DE 41 6005 0191 7477 5037 93
BIC (SWIFT Code): SOLADE3333
Kreissparkasse Tübingen
BLZ 641 500 20 Kont.-Nr. 14 144
IBAN: DE 79 6415 0020 0000 0141 44
BIC (SWIFT Code): SOLADE33 TUB

ALLGEMEINE HINWEISE:

Mitglieder der Ethik-Kommission: Prof. Dr.med. Henner Gledke - Psychiatrie, Prof. Dr.med. Jürgen Honegger - Neurochirurgie, Prof. Dr. med. dent. Bernd Koos – Zahnheilkunde, Prof. Dr.med. Holger Lerche - Neurologie, Prof. Dr.med. Dieter Luft - Innere Medizin, Prof. Dr.med. Klaus Mörke - Klinische Pharmakologie, Prof. Dr.med. Christian F. Poets - Kinderheilkunde, Ulrike Röllecke - Laie, Prof. Dr.iur. Dr.h.c. Georg Sandberger - Rechtswissenschaft, Prof. Dr.med. Dr.phil. Urban Wiesing - Medizinische Ethik, Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Hans-Peter Zenner - Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf-Hals-Chirurgie

Die Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen verfährt entsprechend den ICH-GCP-Richtlinien, der Deklaration von Helsinki in der jeweils gültigen Fassung sowie den gesetzlichen Bestimmungen. Die Ethik-Kommission ist gemäß § 20 Abs. 7 MPG, Aktenzeichen: Z14-A1871-14924/97, gemäß § 92 Strahlenschutzverordnung, Aktenzeichen: Z 2.1.2-22471/2-EK-012-Ber und gemäß § 28g der Röntgenverordnung, Aktenzeichen: Z 2.1.2-22472/2-EK-013/R registriert.

Die berufsethische und berufsrechtliche Beratung gemäß §15 Abs.1 Berufsordnung für Ärzte in Baden-Württemberg ist für 3 Jahre ab Ausstellungsdatum gültig.

Änderungen im Prüfplan und in der Phase der Umsetzung bitten wir der Kommission mitzuteilen; dabei wären wir Ihnen dankbar, wenn Sie geänderte Passagen deutlich kennzeichnen würden.

Unabhängig vom Beratungsergebnis macht die Ethik-Kommission darauf aufmerksam, dass die medizinische, ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung einer klinischen Prüfung beim Leiter der klinischen Prüfung und auch bei allen an der Prüfung teilnehmenden Ärzten liegt.

Nach Abschluss der Studie bittet die Kommission um einen abschließenden Bericht.



Medizinische Fakultät

Ethik-Kommission

Prof. Dr. med. D. Luft
Vorsitzender

Telefon: +49 7071 29-77661

Telefax: +49 7071 29-5965

E-Mail:

ethik.kommission@med.uni-tuebingen.de

Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität
und am Universitätsklinikum Tübingen, Gartenstraße 47, 72074 Tübingen

Herrn
Dr. med. Hanno Bunz
Medizinische Universitätsklinik
Abteilung Innere Medizin IV
Otfried-Müller-Straße 10
72076 Tübingen

nachrichtlich:

Herrn Prof. Dr. med. Ferruh Artunc

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hans-Ulrich Häring

277/2016MPG23

ursprüngl. Nummer

26.04.2016

eingegangen am

02.06.2016

Datum

Evaluation eines nicht-invasiven, kontinuierlichen Hämodynamik-Monitorings (ICON/ AESCULON) bei Dialysepatienten.

Auflistung der eingereichten Unterlagen siehe Seite 2

Sehr geehrter Herr Kollege,

die Unterlagen zur o.g. Studie haben der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Tübingen zur Beratung vorgelegen.

Danach bestehen gegen die geplante Studie seitens der Kommission keine Bedenken.

Die Ethik-Kommission empfiehlt Klarstellungen im Prüfplan sowie Ergänzungen im Informati-
onstext. Einzelheiten finden Sie im Folgenden aufgelistet:

Prüfplan:

1. Abschnitt 5.2: Altersgrenzen sollten eingefügt werden. Die Ethik-Kommission geht davon aus, dass ausschließlich erwachsene einwilligungsfähige Patienten an der Studie teilnehmen.
2. Abschnitt 5.3: Den Patienten muss nach Information (schriftlich und mündlich) über die Studie genügend Zeit zur Verfügung stehen, um über ihre Teilnahme an der Studie nachdenken zu können.
3. Abschnitt 6.1: Die Kommission geht davon aus, dass sämtliche in der Studie verwendeten Medizinprodukte CE-zertifiziert sind, nur ihrer Zweckbestimmung entsprechend eingesetzt und nur von Personen betrieben, angewendet und in Stand gehalten werden, die dafür die erforderliche Ausbildung oder Kenntnis und Erfahrung besitzen.
4. Abschnitt 6.2: Die Studie ist nur so lange nach §23b MPG durchführbar, wie keine invasiven Maßnahmen (studienbedingte venöse Punktionen) oder andere belastende Untersuchungen vorgenommen werden.

Informationstext:

1. Seite 1 Absatz 4: Es sollte ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass die Untersuchung mit dem Transonic Gerät als Standardmethode zur Kreislaufüberwachung in jedem Fall (auch außerhalb der Studienteilnahme) erfolgen würde.

Universitätsklinikum Tübingen
Ansatz des öffentlichen Rechts
Stz. Tübingen
Ulrenkweg 5 • 72076 Tübingen
Tel. 0714/29-0
www.med.uni-tuebingen.de
Telefax-Nr. 0714/29-5965
UBI-ID: DE 146 868 674

Aufsichtsrat
Harthut Schrade (Vorsitzender)

Vorstand

Prof. Dr. Michael Bamberg (Vorsitzender)

Gabriele Bornaghi (Stellv. Vorsitzender)

Prof. Dr. Karl Ulrich Bartz Schmidt

Prof. Dr. Ingo B. Avallone

Klaus Fischer

Baden-Württembergische Bank Stuttgart
BLZ 600 501 01 Konto-Nr. 7477 5037 53

IBAN: DE 41 2005 010 17477 5037 53

BIC (SWIFT Code): SOLADE33XXX

Kreissparkasse Tübingen

BLZ 541 500 20 Konto-Nr. 14 144

IBAN: DE 79 6415 0200 0000 0141 44

BIC (SWIFT Code): SOLADES1TUB

2. Die Zahl der Studienteilnehmer ist zu nennen.
3. Seite 2 Absatz 1: Die Angaben zur Speicherdauer sollten in Prüfplan und Patienteninformation identisch sein.
4. Seite 2 Absatz 2: Es ist unklar, auf welche „Richtlinien der Europäischen Gemeinschaft“ hier hingewiesen wird.
5. Die Einwilligungserklärung ist sowohl vom aufklärenden Arzt als auch vom Patienten jeweils mit eigener Datumszeile zu unterzeichnen.

Für die Durchführung der Studie wünschen wir Ihnen viele Erfolge.
Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Dieter Luft
Vorsitzender der Ethik-Kommission

ALLGEMEINE HINWEISE:

Mitglieder der Ethik-Kommission: Prof. Dr.med. Henner Giedke - Psychiatrie, Prof. Dr.med. Else Heidemann - Innere Medizin, Prof. Dr.med. Jürgen Honegger - Neurochirurgie, Prof. Dr.med. Holger Lerche - Neurologie, Prof. Dr.med. Dieter Luft - Innere Medizin, Prof. Dr.med. Klaus Mönike - Klinische Pharmakologie, Prof. Dr.med. Christian F. Poets – Kinderheilkunde, Prof. Dr.iur. Dr.h.c. Georg Sandberger - Rechtswissenschaft, Prof. Dr. Dr. Siegmund Reinert - Zahnheilkunde, Prof. Dr.med. Dr.phil. Urban Wiesing - Medizinische Ethik

Die Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen verfährt entsprechend den ICH-GCP-Richtlinien, der Deklaration von Helsinki in der jeweils gültigen Fassung sowie den gesetzlichen Bestimmungen. Die Ethik-Kommission ist gemäß § 20 Abs. 7 MPG, Aktenzeichen: Z14-A1871-14924/97, gemäß § 92 Strahlenschutzverordnung, Aktenzeichen: Z 2.1.2-22471/2-EK-012-Ber und gemäß § 28g der Röntgenverordnung, Aktenzeichen: Z 2.1.2-22472/2-EK-013/R registriert.

Die berufsethische und berufsrechtliche Beratung gemäß §15 Abs.1 Berufsordnung für Ärzte in Baden-Württemberg ist für 3 Jahre ab Ausstellungsdatum gültig.

Änderungen im Prüfplan und in der Phase der Umsetzung bitten wir der Kommission mitzuteilen; dabei wären wir Ihnen dankbar, wenn Sie geänderte Passagen deutlich kennzeichnen würden.

Unabhängig vom Beratungsergebnis macht die Ethik-Kommission darauf aufmerksam, dass die medizinische, ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung einer klinischen Prüfung beim Leiter der klinischen Prüfung und auch bei allen an der Prüfung teilnehmenden Ärzten liegt.

Nach Abschluss der Studie bittet die Kommission um einen abschließenden Bericht.

Aufzistung der eingereichten Unterlagen:

Schreiben vom 20.04.2016
Prüfplan Version 1 vom 20.04.2016
Aufklärungstext und Einwilligungserklärung
Case Report Form
Declaration of Conformity vom 22.06.2015
EC-Zertifikat vom 21.06.2015
Gebrauchsanweisung Nichtinvasives Kardiometer Version von 2015

2. Prüfplan

Evaluation eines nicht-invasiven, kontinuierlichen Hämodynamik-Monitorings (ICON/AESCULON)

Datum des Prüfplans: 20. April 2016

Version: 1

Studienleiter und Prüfarzt:

Dr. med. Hanno Bunz
Assistenzarzt
Sektion für Nieren- und Hochdruckkrankheiten
Medizinische Klinik, Abteilung IV
Tel: 07071-29 82711; Fax: 07071-29 5705
e-mail: hanno.bunz@med.uni-tuebingen.de

Unterschrift:

Weitere Prüfarzte:

Professor Dr. med. Ferruh Artunc
Facharzt für Innere Medizin und Nephrologie
Sektion für Nieren- und Hochdruckkrankheiten
Medizinische Klinik, Abteilung IV
Tel: 07071-29 82711; Fax: 07071-29 5705
e-mail: ferruh.artunc@med.uni-tuebingen.de

Finanzierung:

Die Studie wird aus eigenen Mittel finanziert.

1. Einleitung

1.1. Inhaltsverzeichnis

1. **Einleitung**
 - 1.1. *Inhaltsverzeichnis*
2. **Einleitung**
3. **Ziel der Studie**
4. **Studiendauer**
5. **Studienpopulation**
 - 5.1. *Beschreibung*
 - 5.2. *Ein- und Ausschlusskriterien*
 - 5.3. *Rekrutierung*
 - 5.4. *Fallzahl*
6. **Studienablauf und Untersuchungsmethoden**
 - 6.1 *Untersuchung*
 - 6.2 *Blutproben*
 - 6.3. *Geräte*
7. **Risiko/Nutzen Bewertung der Studienteilnahme**
8. **Zielkriterien**
9. **Datenschutz**
10. **Versicherung**
11. **Aufklärungstext und Einverständniserklärung**
12. **Literaturverzeichnis**
13. **Anhang**

2. Einleitung

Die Hämodialyse stellt eine besondere Belastung für das Herz-Kreislaufsystem eines Dialysepatienten dar. Insbesondere bei Patienten mit geringer oder fehlender Urinproduktion werden bei jeder Dialysebehandlung ca. 200-300 ml Blut pro Minute über ca. 3,5-4 Stunden gereinigt. Dieses Blutvolumen ist für die Dauer der Dialyse für den Kreislauf nicht verfügbar. Zusätzlich wird bei den Patienten Extrazellulärrflüssigkeit mittels Ultrafiltration aus dem Körper entfernt. Insgesamt bürdet die Hämodialyse dem Kreislaufsystem des Dialysepatienten eine enorme Belastung auf. Hypotone Episoden, Kreislaufzusammenbrüche und Schockzustände treten bei Dialysepatienten häufig auf. Eine permanente Überwachung der Herzfrequenz und des Blutdrucks sind daher Standard. Eine genauere Überwachung des Kreislaufsystems mit ergänzenden Parametern wie Schlagvolumen, Herz-Zeit-Volumen und Gefäßwiderstand könnten einen drohenden Kreislaufzusammenbruch ev. früher anzeigen.

Daher wäre eine kontinuierliche Überwachung der Kreislaufparameter wünschenswert, optimalerweise nicht invasiv. Hierfür bietet das neu entwickelte Gerät ICON/AESCULON der Firma OSYPKA eine nichtinvasive Möglichkeit. Das CE-zertifizierte Gerät ICON/AESCULON der Firma OSYPKA bedient sich der „electrical cardiometry“ Technologie. Dabei werden insgesamt vier konventionelle EKG-Elektroden an den Hals und den Thorax des Patienten (je zwei an Hals und zwei an den Thorax) angebracht. Über diese Elektroden wird die Widerstandsänderung (Impedanz) einer hochfrequenten Niederspannung im Thorax gemessen. Durch die Anlage eines hochfrequenten (50kHz) aber niedrigamperigen (2 mA) Stromes zweier Elektroden am linken Thorax und Hals des Probanden wird ein Strom entsandt. Dieser wird durch zwei weitere Sensorelektroden zweier zwischen den Stromelektroden liegenden Elektroden ebenfalls an linkem Hals und Thorax gemessen. Das EKG und die Spannungsänderungen werden durch diese Messelektroden bestimmt.

Das Hauptphänomen der Messung wird bei der Leitfähigkeitsänderung zwischen Diastole und Systole beobachtet. In der Diastole sind die Erythrozyten in der Aorta ohne gleichmäßige Ausrichtung quasi rein zufällig orientiert. In der Systole werden die Erythrozyten durch den Fluss stromlinienförmig orientiert und ändern damit den aortalen Widerstand, der detektiert und über einen Algorithmus in verschiedene hämodynamische Parameter (HZV, Schlagvolumen, systemischer Widerstand) umgerechnet werden kann.

Bereits mehrere Studien aus der Herzchirurgie, Pädiatrie und bei Herzinfarktpatienten konnten eine vergleichbare Aussagekraft der nichtinvasiven Methode der Hämodynamikmessung im Vergleich zu invasiven Goldstandardmessungen wie der Thermodilutionsmethode, z.B. PICCO oder Pulmonalkatheter sowie echokardiographisch ermitteltem HZV zeigen¹⁻⁵.

3. Ziel der Studie

In dieser prospektiven klinischen Beobachtungsstudie soll das nichtinvasive kontinuierliche Hämodynamik-Monitoring-System ICON/AESCULON evaluiert und mit der etablierten Goldstandard-Methode verglichen werden. Als Goldstandard wird die Hämodynamik-Messung mit dem Transonic HD03-Monitor herangezogen, der in einer anderen genehmigten Studie 614/2014BO2 zum Einsatz kommt. Im Gegensatz zum ICON-System wird beim HD03 das Herzzeitvolumen über einen ganz anderen Ansatz, nämlich der Dilutionsmethode, gemessen. , Primäres Ziel dieser Beobachtungsstudie ist die Vergleichbarkeit beider Methoden zu erbringen.

4. Studiendauer

Für die Studie wird eine Zeit von 6 Monaten angesetzt.

5. Studienpopulation

5.1. Beschreibung

Wir wollen die Hämodynamik bei chronischen Hämodialysepatienten unserer teilstationären Hämodialysestation am UKT sowie untersuchen. Zusätzlich sollen chronische Dialysepatienten von auswärtigen Dialysezentren, die im UKT behandelt werden, eingeschlossen werden.

5.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien sind:

- Chronischer Dialysepatient
- Shunt als Dialysezugang
- Einverständniserklärung
- Sinusrhythmus

Ausschlusskriterien:

- Rhythmusstörungen wie z.B. Vorhofflimmern
- Schrittmachertätigkeit

5.3. Rekrutierung

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgt aus dem Kollektiv der chronischen Dialysepatienten unserer Hämodialysestation sowie chronischen Dialysepatienten externer Dialysezentren, die aufgrund eines stationären Aufenthaltes im Universitätsklinikum in unserer Abteilung dialysiert werden. Der Kontakt, die Information und der Studieneinschluss erfolgen über einen der beiden Prüfärzte, Dr. Bunz oder Prof. Dr. Artunc.

Die Patienten werden nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt und anhand des Aufklärungsbogen (siehe Anhang) informiert und aufgeklärt.

5.4. Fallzahl

Aus der Vergleichsstudie von Kitzler et al. wurden die Mittelwerte sowie die Standardabweichung der Transonic-Messungen sowie einer Impedanz-Kardiographie herangezogen⁶. Die in der Arbeit angegebenen Mittelwerte betragen 5,4 l/min und 5,0 l/min für Transonic und Impedanz-Kardiographie bei Standardabweichungen von 1,1 l/min und 0,8 l/min. Die Korrelation der Werte wird mit $r=0,802$ angegeben. Wir führten eine a priori Poweranalyse bei angenommenem t-test und Paarvergleich mit dem G*Power Programm durch.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde mit $\alpha = 0,05$ und einer Power von mindestens $1-\beta = 0,9$ angenommen. Daraus ergibt sich eine minimale Gruppengröße von $n=31$ Patienten (Abb . 1). Nach Berücksichtigung von Fehlmessungen, technisches Versagen oder Inkonsistenz der Daten (Ausreißer) in ca. 20% resultiert eine Fallzahl von $n=37$ Patienten.

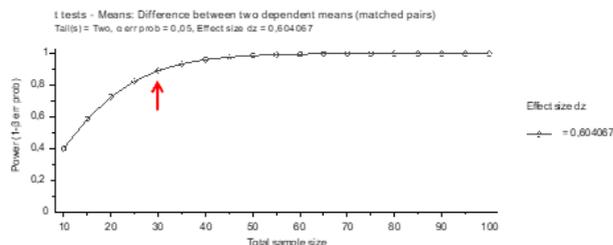


Abbildung 1: Poweranalyse

6. Studienablauf und Untersuchungsmethoden

6.1 Untersuchung

Jeder Studienteilnehmer wird vor jeder Hämodialysebehandlung mit dem ICON/AESULON Gerät nach Betriebsanleitung mit den vier Klebelektroden durch einen eingewiesenen Mitarbeiter verbunden, die notwendigen Daten wie ID zur Pseudonymisierung, Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe und aktueller Blutdruck sowie Puls werden eingegeben. Danach wird die Dialysebehandlung gestartet. Das Gerät zeichnet kontinuierlich die Herz-Kreislaufparameter auf. Nun wird zu Beginn der Hämodialyse, nach der Hälfte und am Ende eine Shuntflussmessung, Rezirkulationsmessung sowie eine CO-Messung (Cardiac output) mit Hilfe des Transonic-Geräts durchgeführt. Hierzu ist keine erneute Punktion notwendig. Die Transonic Ultraschallsonden werden an die beiden Schläuche der zur Dialyse notwendigen arteriellen und venösen Dialysezellen angeschlossen.

Vor Beginn der Hämodialyse soll die Körperzusammensetzung mit dem Body composition monitor (s. auch genehmigte Studie 259/2012MPG23) bestimmt werden.

6.2 Blutproben

Um eine genauere Risikostratifizierung des kardialen Risikos und eine Korrelation mit etablierten kardialen, laborchemischen Risikomarkern durchführen zu können, wollen wir zu Beginn der Dialysebehandlung eine Blutprobe von ca. 10 ml aus dem Dialysekreislauf entnehmen. Eine separate Venenpunktion ist somit nicht notwendig und es tritt kein erhöhtes Risiko auf. Das Blut wird direkt nach Abnahme im Zentrallabor analysiert, die Überstände werden im Nephrologischen Labor (Otfried-Müller-Str. 10, L+F-Bau, Ebene 5, Raum C325) bei -20°C für evtl. notwendige Nachmessungen, z.B. im Rahmen der Publikation der Ergebnisse, gelagert (geschätzter Zeitraum ca. 3 - 5 Jahre nach Abschluss der Patientenrekrutierung). Dabei werden die Proben durch Etiketten mit einem pseudonymisierten Identifizierungscode des Studienteilnehmers versehen. Dies dient zur Qualitätssicherung, falls Analyte nachgemessen werden müssen.

6.3 Geräte

Die in der Studie eingesetzten Gerät ICON und AESULON der Firma OSPYKA sind in Deutschland zugelassen und besitzen eine CE-Zertifizierung (siehe Anlage).

Weiter Geräte die in der Routine eingesetzt werden und für die Datenerhebung gedacht sind. Body Composition Monitor (BCM) der Fa Fresenius Medical Care (CE-Zertifizierung). Transonic Hemodialysis Monitoring (Fa Transonic, CE-Zertifizierung).

7. Risiko/Nutzen Bewertung der Studienteilnahme

Die Teilnahme an der Studie beinhaltet kein erhöhtes Risiko. Durch die nichtinvasive Messung des Herzzeitvolumens mittels ICON/AESULON Monitor der standardisierten Dilutions-Messung wie der Transonic-Messung gleichwertig ist.

8. Zielkriterien

Ziel dieser Studie ist es beim Kollektiv der Dialysepatienten zu zeigen, dass die nichtinvasive Messung des Herzzeitvolumens mittels ICON/AESULON Monitor der standardisierten Dilutions-Messung wie der Transonic-Messung gleichwertig ist.

9. Datenschutz

Die im Rahmen dieser Studie gewonnenen Daten und Befunde unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht, sie werden streng vertraulich behandelt und ausschließlich in pseudonymisierter Form auf PCs mit persönlichem Login gespeichert. Die Daten werden anhand einer Re-Identifikationsliste zurückverfolgt.

Nur die Prüfarzte können den Prüfungsbogen ausfüllen und unterzeichnen. Änderungen und Verbesserungen müssen mit Datum und Initialen versehen werden. Die Daten inkl. der Re-Identifikationsliste werden in abschließbaren Räumen innerhalb des Universitätsklinikums Tübingen für 10 Jahre aufbewahrt und anschließend vernichtet.

10. Versicherung

Da es sich um eine reine Beobachtungsstudie handelt und die Methoden im Rahmen der klinischen Versorgung eingesetzt werden, bedarf es keiner weiteren Versicherung, die über den Versichertenstatus als UKT-Patient hinausgeht.

11. Aufklärungstext und Einverständniserklärung

Siehe Anhang

12. Literaturverzeichnis

1. Zoremba N, Bickenbach J, Krauss B, Rossaint R, Kuhlen R, Schälte G: Comparison of electrical velocimetry and thermodilution techniques for the measurement of cardiac output. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 51: 1314–1319, 2007
2. Schmidt C, Theilmeier G, Aken HV, Korsmeier P, Wirtz SP, Berendes E, Hoffmeier A, Meissner A: Comparison of electrical velocimetry and transoesophageal Doppler echocardiography for measuring stroke volume and cardiac output. *Br. J. Anaesth.* 95: 603–610, 2005
3. Malik V, Subramanian A, Chauhan S, Hote M: Correlation of Electric Cardiometry and Continuous Thermodilution Cardiac Output Monitoring Systems. *World Journal of*

Cardiovascular Surgery 04: 101–108, 2014

4. Chen S-J, Gong Z, Duan Q-L: Evaluation of heart function with impedance cardiography in acute myocardial infarction patients. *Int J Clin Exp Med* 7: 719–727, 2014
5. Rajput RS, Das S, Chauhan S, Bisoi AK, Vasdev S: Comparison of Cardiac Output Measurement by Noninvasive Method with Electrical Cardiometry and Invasive Method with Thermodilution Technique in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *World Journal of Cardiovascular Surgery* 04: 123–130, 2014
6. Kitzler TM, Sergejeva O, Morris A, Skrabal F, Kotanko P, Levin NW: Noninvasive measurement of cardiac output in hemodialysis patients by task force monitor: a comparison with the Transonic System. *ASAIO J.* 53: 561–565, 2007

3. Patientenaufklärung und Messprotokoll

Anhang A: Aufklärungstext und Einwilligungserklärung



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
TÜBINGEN

Universitätsklinikum Tübingen

Medizinische Klinik

Abt. Innere Medizin IV

Ärztlicher Direktor

Prof. Dr. med. Hans-Ulrich Häring

Otfried-Müller-Straße 10

72076 Tübingen

Prof. Dr. F. Artunc (07071) 29-82711

Dr. Hanno Bunz (07071) 29-82711

Studie zur Evaluation eines nicht-invasiven, kontinuierlichen Hämodynamik-Monitorings (ICON/AESCULON)

Lieber Patient,

wir möchten Sie für die Teilnahme an einer Studie gewinnen, die ein nichtinvasives Verfahren zur genaueren, kontinuierlichen Überwachung ihres Herzkreislaufsystems während einer Dialysebehandlung untersucht.

In dieser Studie wird ein bereits etabliertes Verfahren (Trasonic) zur Messung des Shuntflusses, sowie Ihres Herzzeitvolumens (die Menge Blut, die von Ihrem Herz innerhalb einer Minute gefördert wird) mit dem neuen Verfahren der kontinuierlichen, nichtinvasiven Messung (ICON/AESCULON) verglichen.

Dafür wird die Dialysebehandlung in keiner Form verändert. Lediglich werden Ihnen vor Beginn der Dialyse vier Klebeelektroden angebracht. Über diese Elektroden (Vergleichbar mit EKG-Elektroden) wird Ihr Herzkreislauf kontinuierlich überwacht.

Anschließend wird zu Beginn, bei der Hälfte und am Ende der Hämodialyse mit dem Trasonic Gerät Ihr Shuntfluss und ihr Herzzeitvolumen über eine Injektion von 10-20 ml Kochsalzlösung detektiert. Eine zusätzliche Venenpunktion ist nicht erforderlich.

Die Werte der ICON/AESCULON Messung werden anschließend mit den Werten der Trasonic-Messung verglichen.

Um Ihr kardiales Risikoprofil besser zu erfassen, würden wir gerne eine Blutprobe zu Beginn der Dialyse aus dem Schlauchsystem (ca. 10 ml, eine erneute Punktion ist nicht notwendig) abnehmen und auf Enzyme des Herzmuskels untersuchen.

Da es sich um eine Beobachtungsstudie handelt haben Sie keinen direkten Nutzen durch diese Studie. Da während der Studie Ihr Shuntfluss und eine ev. Rezirkulation gemessen wird, kann ein funktionsfähiger Shunt kontrolliert werden, oder ev. Schwachstellen erkannt werden. Somit handelt es sich quasi um eine Qualitätskontrolle Ihres Dialysezuganges.

SCHUTZ PERSONENBEZOGENER DATEN

Im Rahmen der Studiendurchführung muss der Prüfarzt auch Ihre frühere Krankengeschichte erfragen. Über diese Tatsache müssen Sie aus Datenschutz-rechtlichen Gründen informiert sein und mit diesem Vorgehen im Rahmen der Prüfung sich ebenfalls einverstanden erklären. Alle im Rahmen dieser Studie anfallenden Daten über einzelne Patienten werden nicht mit dem vollen Namen, sondern nur unter Gebrauch von fortlaufenden Fallnummern zur statistischen Bearbeitung auf Kennwort-geschützten Computern in abschließbaren Räumen bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit für 15 Jahre gespeichert (pseudonymisierte Daten). Es wird Ihnen versichert, dass die personenbezogenen Informationen absolut vertraulich behandelt werden und nicht an die Öffentlichkeit gelangen. Die Einhaltung und korrekte Durchführung der klinischen Untersuchung wird durch autorisierte Personen dieser Studie unter Einhaltung des Datenschutzgesetzes überwacht.

ETHISCHE UND GESETZLICHE REGELUNGEN

Diese Studie wird unter Berücksichtigung der revidierten Richtlinien der Deklaration von Helsinki zur biomedizinischen Forschung am Menschen in der aktuellen Version und der Richtlinien der Europäischen Gemeinschaft durchgeführt. Der Prüfplan zu dieser Studie wurde einem unabhängigen Ethikkomitee zur Stellungnahme vorgelegt; diese äußerte keine Bedenken gegenüber dieser klinischen Prüfung.

STUDIENVERWEIGERUNG/ WIDERRUFSRECHT

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung ist selbstverständlich freiwillig. Sie haben ferner das Recht, jederzeit ohne Angabe von Gründen Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser Prüfung zu widerrufen. Wenn Sie die Teilnahme an der Studie ablehnen oder die Studie vorzeitig abbrechen, entstehen Ihnen keinerlei Nachteile.

Fragen /Notizen:



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
TÜBINGEN

Universitätsklinikum Tübingen

Medizinische Klinik

Abt. Innere Medizin IV

Ärztlicher Direktor
Prof. Dr. med. Hans-Ulrich Häring
Otfried-Müller-Straße 10
72076 Tübingen

Prof. Dr. F. Artunc (07071) 29-82711

Dr. Hanno Bunz (07071) 29-82711

Studie zur Evaluation eines nicht-invasiven, kontinuierlichen Hämodynamik-Monitorings (ICON/AESCULON)

Vor- und Zuname:.....

Geburtsdatum:.....

Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme

Hiermit bekunde ich mein Einverständnis, an dieser Studie teilzunehmen. Über das Studienziel sowie über den geplanten Ablauf bin ich sowohl in mündlicher wie in schriftlicher Form aufgeklärt worden. Ich habe die Informationen für den Patienten gelesen, verstanden und deren Inhalt zur Kenntnis genommen; weitere Fragen meinerseits wurden mir beantwortet.

Ort, Datum

Unterschrift Prüfarzt

Ort, Datum

Unterschrift Patient

Anhang B: Datenschutz



Universitätsklinikum Tübingen

Medizinische Klinik

Abt. Innere Medizin IV

Ärztlicher Direktor

Prof. Dr. med. Hans-Ulrich Häring

Otfried-Müller-Straße 10

72076 Tübingen

Prof. Dr. F. Artunc (07071) 29-82711

Dr. Hanno Buntz (07071) 29-82711

Studie zur Evaluation eines nicht-invasiven, kontinuierlichen Hämodynamik-Monitorings (ICON/AESCLON)

Information zum Datenschutz

Ihre im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung erhobenen Daten werden vertraulich behandelt und ausschließlich in verschlüsselter Form weitergegeben.

Daten und Informationen, die sowohl wissenschaftlich als auch für die medizinische Behandlung relevant sind, werden zunächst weiterhin in den Originalunterlagen Ihrer Krankenakte geführt, in die Ihr Arzt auch bisher alle Befunde eingetragen hat.

Die für die wissenschaftliche Untersuchung wichtigen Daten werden in verschlüsselter (pseudonymisiert, ohne Namensnennung) Form in einen gesonderten Dokumentationsbogen eingetragen.

Die Zuordnung der verschlüsselten Daten zu Ihrer Person ist nur anhand einer Patientenliste möglich, die in einem verschlossenen Schrank, getrennt von den Studienunterlagen aufbewahrt wird und nur dem Studienleiter und dem Ärztlichen Direktor der Abteilung zugänglich ist. Die Daten werden für die Dauer von 10 Jahren aufbewahrt.

Sollten Sie von der Studie zurücktreten, können Sie entscheiden, ob die bereits vorliegenden Daten vernichtet werden müssen oder weiterverwendet werden dürfen.

Einwilligungserklärung

Ich erkläre mich mit der Verwendung der im Rahmen der Studie zur „Evaluation eines nicht-invasiven, kontinuierlichen Hämodynamik-Monitorings (ICON/AESCLON)“ erhobenen Daten

in der oben beschriebenen Weise einverstanden. Ich kann jeder Zeit meine Daten beim Studienleiter einsehen.

Tübingen, den

Unterschrift

Name des Patienten/der Patientin in
Blockschrift

Anhang C: Case Report Form



Universitätsklinikum Tübingen

Medizinische Klinik

Abt. Innere Medizin IV

Ärztlicher Direktor
Prof. Dr. med. Hans-Ulrich Häring

Otfried-Müller-Straße 10
72076 Tübingen

Prof. Dr. F. Artunc (07071) 29-82711

Dr. Hanno Bunz (07071) 29-82711

Datum Studienteilnahme		Größe	
Datum Einverständnis		Gewicht	
Zugeleitete Nummer		BMI	
Datum Messung			

BCM - Messung		Q _e	
Überwässerung		LTI	
Gesamtkörperwasser		FTI	
ECW		LTM	
ICW		FAT	
ECW/ICW		ATM	
BMI		BCM	

Transonic Messung			
Start HZV		Shuntfluss	
Start HI		Rezirkulation	
Mitte HZV			
Mitte HI			
Ende HZV			
Ende HI			

ICON Messung			
Start HZV		Start HR	
Start HI		Start SVRI	
Mitte HZV		Mitte HR	
Mitte HI		Mitte SVRI	
Ende HZV		Ende HR	
Ende HI		Ende SVRI	

HZV= Herz-Zeit-Volumen, HI = Herz-Index, HR = Heartrate, SVRI = systemic vaskular resistance index
ECW = Extracelluläres Wasser, ICW = Intrazelluläres Wasser, LTI=Lean Tissue Index, FTI=Fat Tissue Index
FAT=Lipidmasse, ATM=Körperfettmasse, BCM=Aktive Körperzellmasse

IX. Publikationen

1. Abstract für eine Posterpräsentation zum Kongress der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie 2017

Evaluation eines nicht-invasiven, kontinuierlichen Hämodynamik-Monitorings (ICON) bei Dialysepatienten

Bunz H¹, Narushima L¹, Heyne N¹, Artunc F¹

¹ Medizinische Klinik IV, Sektion Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Universitätsklinikum Tübingen

Einleitung: Die Hämodialyse (HD) stellt eine besondere Belastung für das Herz-Kreislaufsystem eines Dialysepatienten dar. Eine Überwachung der Hämodynamik könnte die Verträglichkeit erhöhen und hypotone Episoden vermeiden. In dieser prospektiven klinischen Beobachtungsstudie evaluierten wir das nichtinvasive kontinuierliche Hämodynamik-Monitoring-System ICON auf der Basis der „electrical cardiometry“-Technologie und verglichen es mit der etablierten Goldstandard-Methode (Transonic HD03-Monitor, Dilutionsmethode). Primäres Ziel war die Übereinstimmung beider Methoden aufzuzeigen.

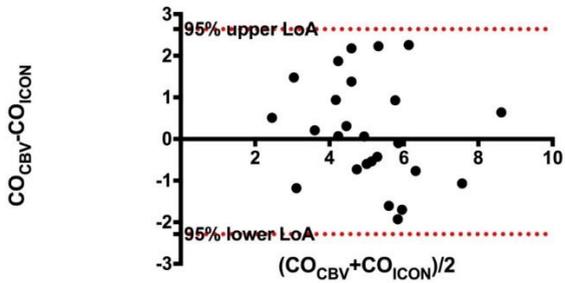
Methodik: In dieser Studie wurden bei 26 stabilen HD-Patienten ab Beginn der Hämodialysebehandlung mit dem ICON-Monitor kontinuierlich das Herzzeitvolumen (CO_{ICON}) aufgezeichnet. Begleitend wurde zu Beginn der Hämodialyse, nach der Hälfte und am Ende eine Shuntflussmessung ($AV-Flow_{Transonic}$) sowie eine CO-Messung ($CO_{Transonic}$) mit Hilfe des Transonic-Geräts durchgeführt. Hieraus wurde das systemische Herzzeitvolumen errechnet ($SCO = CO_{Transonic} - AV-Flow_{Transonic}$) bestimmt. Die Methoden wurden mittels Bland-Altman-Analyse auf ihre Übereinstimmung hin geprüft.

Ergebnisse: Die Mittelwerte des Herzzeitvolumen zu Beginn der Dialyse betragen für $CO_{Transonic}$, CO_{ICON} und SCO, 6,32 l/min (SD 1,65), 4,99 l/min (SD 1,60 l/min) und 5,15 l/min (SD 1,38 l/min).

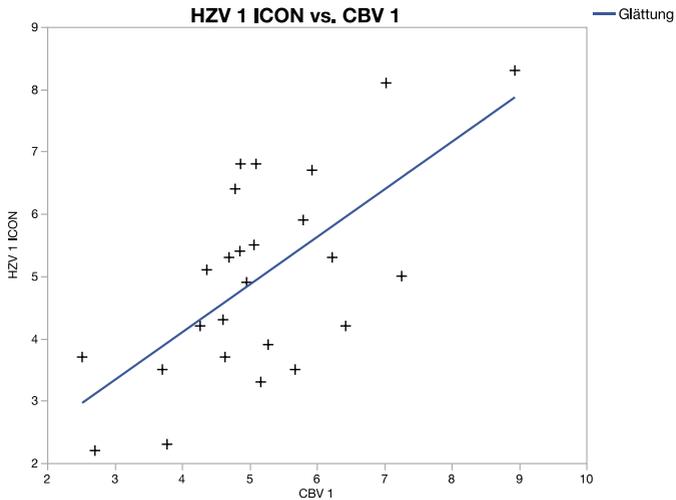
Der mittlere Unterschied zwischen CO_{ICON} und $CO_{Transonic}$ oder SCO betrug -1,38 l/min ($p < 0,0001$) bzw. -0,18 l/min ($p = 0,49$). Die Bland-Altman-Analyse ergab keine systematische Abweichung zwischen CO_{ICON} und $CO_{Transonic}$ (95% KI -1,2 bis +4,0 l/min) bzw. zwischen CO_{ICON} und SCO (95% KI -2,29 bis 2,64 l/min). Der prozentuale Fehler zwischen $CO_{Transonic}$ und CO_{ICON} betrug 46,8% (95% CI) und 49,6% zwischen CBV und CO_{ICON} (95% CI).

Zusammenfassung: Die Studie zeigt eine prinzipielle Übereinstimmung zwischen den CO-Werten des ICON Monitors und des Transonic HD03 Monitors. Die Übereinstimmung war

deutlich verbessert, wenn CO_{ICON} mit dem um den AV-Fluss bereinigten $CO_{\text{Transonic}}$ (SCO) betrachtet wurde. Dies könnte damit erklärt werden, dass ICON auf der Messung des aortalen Flusses basiert.



Figur 1: Bland-Altman Analysis von CO_{CBV} und CO_{ICON}



Figur 2: Korrelation von CO_{CBV} und CO_{ICON} , P-Wert:
 $p=0,0004$, $CO_{ICON}= 1,038+0,764*CO_{CBV}$, $r^2=0,43$.

2. Abstract für eine Posterpräsentation zum Kongress der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie 2018

Hämodynamische Veränderungen während einer Hämodialysebehandlung gemessen mit einem nicht invasiven Hämodynamik-Monitor (ICON)

Hemodynamic changes during hemodialysis session, measured with a non invasive hemodynamic monitor (ICON)

Bunz H, Narushima L, Heyne N, Artunc F

Fragestellung:

Die Hämodialysebehandlung ist ein relevanter Eingriff in die Hämodynamik eines Patienten. Ein besseres Verständnis dieser Veränderungen und Möglichkeiten zur kontinuierlichen hämodynamischen Überwachung sind wünschenswert.

Methode:

In dieser Studie haben wir die Hämodynamik von 51 Dialysepatienten zu Beginn, in der Mitte und am Ende einer Hämodialysebehandlung mit Hilfe des nicht invasiven

Hämodynamik-Monitors (ICON) gemessen. Dieses Verfahren beruht auf der „electrical cardiometry“, einer Art Bioimpedanzmessung und zeichnet die hämodynamischen Parameter Herzzeitvolumen (CO), Herzindex(CI), Herzfrequenz (HF), systemischer Widerstand (SVR), Schlagvolumen (SV), Kontraktilitätsindex (ICON) und die thorakale Überwässerung (thoracic fluid component (TFC)) in Echtzeit auf.

Ergebnisse:

Das mittlere CO betrug zu Beginn, in der Mitte und am Ende der Dialyse $5,29 \pm 1,63$ l/min, $5,01 \pm 1,58$ l/min und $5,02 \pm 1,52$ l/min. Der Abfall des CO von Beginn zum Ende der Dialyse zeigte sich mit -315 ± 1180 ml/min signifikant (MANOVA F-Test, $p=0,0461$), während die HF im Mittel konstant blieb. Hingegen kam es bei dem SV zu einer Abnahme über die Zeit von 74 ± 19 ml zu Beginn auf 69 ± 13 ml am Ende. Dies entspricht einer signifikanten Reduktion von $-4,5 \pm 10$ ml (MANOVA F-Test, $p=0,049$). Der Kontraktilitätsindex zeigte ebenfalls eine tendenzielle Reduktion von $49,4 \pm 19,6$ zu Beginn über $47,9 \pm 18,8$ zu $46,3 \pm 17,1$ am Ende, erreichte jedoch keine Signifikanz (MANOVA F-Test, $p=0,0681$).

Der SVR zeigte eine mittlere Zunahme von 123 ± 802 dyn*sec*cm⁻⁵ von Beginn zum Ende, jedoch ohne Signifikanz ($p>0,05$). Die mittlere Überwässerung (TFC) viel signifikant von anfänglich $27,8 \pm 7,9$ auf $25,7 \pm 8,0$ ab (MANOVA F-Test, $p<0,0001$). Die

Abnahme der Überwässerung TFC ($-2,01 \pm 2,1$) korrelierte invers mit der Ultrafiltration ($r^2=0,368$, $p<0,0001$).

Schlussfolgerung:

Unter Hämodialyse kommt es führend zu einer Abnahme des Herzzeitvolumens während der Behandlung. Dies könnte durch eine Abnahme des Schlagvolumens und der Kontraktilität erklärbar sein.

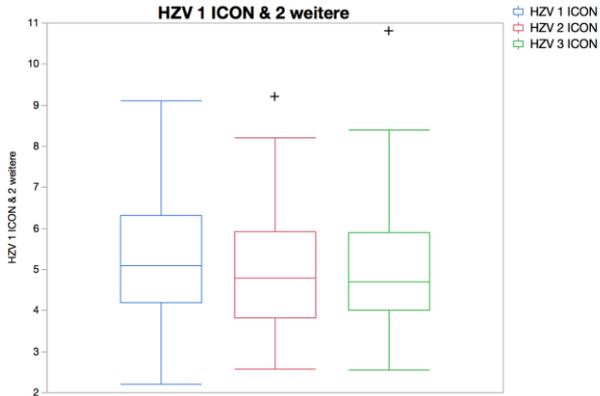


Fig 1: Mittlere CO zu Beginn (blau), in der Mitte (rot) und am Ende (grün) einer Dialyse.

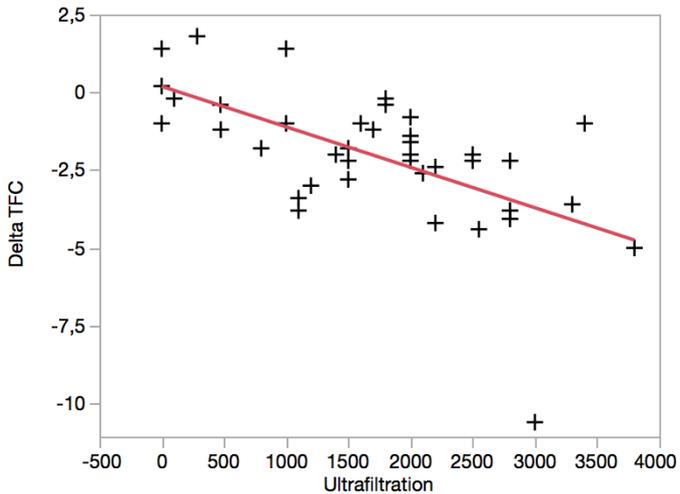


Fig 2: Korrelation der Veränderung der TFC von Beginn zum Ende einer Hämodialyse im Vergleich zur Ultrafiltration.

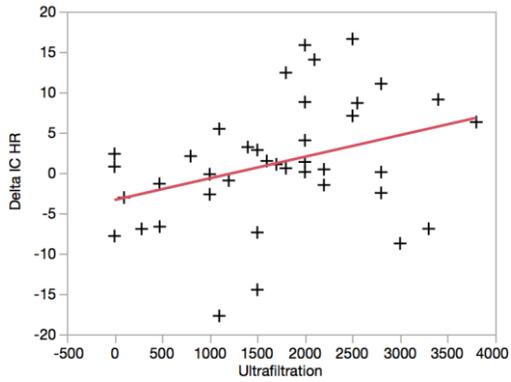


Fig 3: Korrelation des HF-Anstieg mit der Höhe der Ultrafiltration ($p=0,03$).

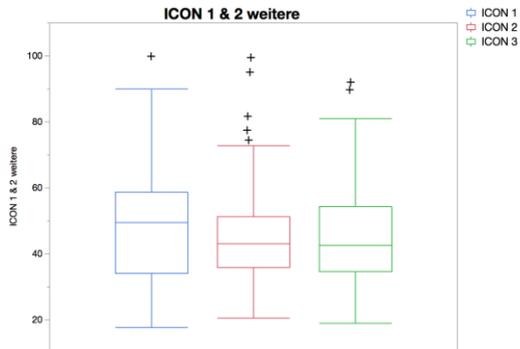


Fig 4: Mittlerer ICON zu Beginn (blau), in der Mitte (rot) und am Ende (grün) einer Dialyse.

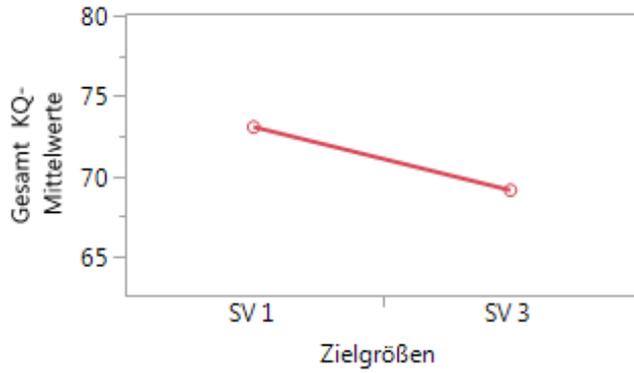


Fig 5: Schlagvolumen Abnahme von Anfang zu Ende der Dialyse
(Manova F-Test, $p < 0,001$)

X. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der vierten Medizinischen Klinik in der Sektion Nephrologie am Universitätsklinikum Tübingen unter Betreuung von Professor Dr. med. Ferruh Artunc durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Dr. med. Hanno Bunz (zur Zeit der Datenerhebung Facharzt in der oben genannten Klinik)

Die Erhebung der Daten wurde nach ausführlicher Anleitung durch Dr. med. Hanno Bunz eigenständig durch mich durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Professor Dr. Martin Eichner von Institut für Biometrie und Dr. med. Hanno Bunz eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Ort, Datum

Leonhard Narushima